



ТЕРАПИЯ

THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ/ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

НОВАЯ СТРАТЕГИЯ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ
ПРАКТИКЕ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА
(СИНДРОМ CHURG-STRAUSS)

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА
И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОЙ
МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

А также:
О ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ
БОЛЕЗНИ

О НОВОМ НАПРАВЛЕНИИ ТЕРАПИИ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О СУТОЧНОЙ ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ

О СИНЕРГИДНОМ ДЕЙСТВИИ МАГНИЯ
И РИБОФЛАВИНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ

MAIN ISSUE: PULMONOLOGY/ OTORHINOLARYNGOLOGY

NEW STRATEGY OF MUCOLYTIC THERAPY IN MOD-
ERN MEDICAL PRACTICE

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRONCHIAL OB-
STRUCTIVE SYNDROME (CHURG-STRAUSS SYN-
DROME)

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: EPIDEMIOLO-
GY, DIAGNOSTICS AND ANTIMICROBIAL THERAPY

USE OF HERBAL-ORIGIN ANTISEPTIC MEDICAMENTS
IN CASE OF UPPER RESPIRATORY TRACTUS ACUTE
PATHOLOGY

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF
COUGH AT THE PRIMARY HEALTH CARE STAGE

And also:
ABOUT CEREBROVASCULAR DISEASE TREATMENT

ABOUT NEW DIRECTION OF CARDIOVASCULAR IN-
SUFFICIENCY THERAPY

ABOUT DAILY DYNAMICS OF CENTRAL AORTAL PRES-
SURE AND ARTERIAL RIGIDITY INDEXES IN PATIENTS
WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AND
METABOLIC SYNDROME

ABOUT SYNERGETIC ACTION OF MAGNESIUM AND
RIBOFLAVIN IN THERAPEUTIC PRACTICE

№ 1 (19) / том 4 / 2018 / стр. 1–132

2018



120
лет

со дня рождения
И.А. Кассирского

- 15-16 февраля, **Тула**, 39-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.tula.rnmot.ru
- 1-2 марта, **Воронеж**, 40-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.voronezh.rnmot.ru
- 15-16 марта, **Ижевск**, 41-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.izhevsk.rnmot.ru
- 29-30 марта, **Сочи**, 42-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.sochi.rnmot.ru
- 19-20 апреля, **Иркутск**, 43-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.irkutsk.rnmot.ru
- 26-27 апреля, **Волгоград**, 44-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.volgograd.rnmot.ru
- 17-18 мая, **Ставрополь**, IV Съезд терапевтов СКФО
www.stavropol.rnmot.ru
- 22-23 мая, **Москва**, II Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной", II Всероссийская конференция молодых терапевтов
www.mt.rnmot.ru
- 31 мая-1 июня, **Челябинск**, 45-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.chelyabinsk.rnmot.ru
- 13-14 сентября, **Хабаровск**, 46-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.khabarovsk.rnmot.ru
- 20-21 сентября, **Архангельск**, 47-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.arhangelsk.rnmot.ru
- 4-5 октября, **Новосибирск**, VI Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk.rnmot.ru
- 11-12 октября, **Самара**, 48-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.samara.rnmot.ru
- 1-2 ноября, **Екатеринбург**, IV Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru
- 21-23 ноября, **Москва**, XIII Национальный Конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru
- 13-14 декабря, **Чебоксары**, 49-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.cheboksary.rnmot.ru

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

01 THERAPY

2018

«Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 8 раз в год
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-60473 от 30 декабря 2014 г.

Включен в Перечень ВАК 26.01.2018
Импакт-фактор РИНЦ – 0,444

E-mail: therapy@bionika-media.ru
www.therapy-journal.ru

Учредитель журнала:

АНО ДПО «Учебный центр Российского научного медицинского общества терапевтов»

Директор Учебного центра: **Спасский А.А.**
E-mail: mailbox@rnmot.ru



Издатель ООО «Бионика Медиа»
Председатель Совета директоров:
Красивская И.Г.
Генеральный директор:
Огурцов Д.А.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117420 Москва, ул. Профсоюзная, 57, под. 3
Тел. (факс): (495) 334-43-88
Заведующая редакцией: Краснова А.Я.

Дизайн-макет: Ларин А.И.
Арт-директор: Лындина М.А.
Отдел дизайна и верстки:
Полякова М.И., Смирнов А.И.

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»
Тел. (495) 786-25-57
Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе: Семенова Е.В.
Департамент по рекламе в медицинской прессе:
Бердникова Т.В., Дивлекеева Н.И., Донских А.В., Луковкина А.Д., Семенова Н.В., Суздалева И.В., Яснова А.М.

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 10.25.
Отпечатано в ООО «Борус-Пресс»
300041, г. Тула, ул. Сойфера, д. 6
Тел.: (4872) 30-74-48
Тираж 15 000 экз.
Дата выхода – 27.02.2018

Цена договорная
Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Терапия» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «Бионика Медиа»

Главный редактор

Мартьянов Анатолий Иванович

академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ

Заместитель главного редактора

Спасский Андрей Александрович

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, генеральный секретарь РНМОТ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абросимов В.Н. (Рязань), д.м.н., проф.
Авдеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Боровков Н.Н. (Н. Новгород), д.м.н. проф.
Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.
Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф., академик РАН
Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Гордеев И.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.
Кокорин В.А. (Москва), к.м.н.
Кудрявцева Л.В. (Москва), д.м.н.
Кузнецов А.Н. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.
Куняева Т.А. (Саранск), к.м.н.
Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.

Михайлов А.А. (Москва), д.м.н., доцент
Наумов А.В. (Москва), д.м.н., проф.
Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.
Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Сайфудинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.
Скворцов В.В. (Волгоград), д.м.н., доцент
Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.
Телблов К.И. (Москва), д.м.н., проф.
Трухан Д.И. (Омск), д.м.н., доцент
Хохлов А.Л. (Ярославль), д.м.н., проф.
Чельцов В.В. (Москва), д.м.н., проф.
Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.
Шостак Н.А. (Москва), д.м.н., проф.
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабунашвили А.М. (Москва), д.м.н., проф.
Бритов А.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Бош Ф. (Нидерланды), MD
Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.
Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.
Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Камышева Е.П. (Н. Новгород), д.м.н., проф.
Келлер Х.П. (Швейцария), M.D.
Кухарж Е.Й. (Польша), M.D.
Лович Б. (Сербия), M.D.
Лович Д. (Сербия), M.D.
Мазуров В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Моисеев В.С. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Мухин Н.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН
Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.

Никитин Ю.П. (Новосибирск), д.м.н., проф., академик РАН
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Ойроткина О.Ш. (Москва), д.м.н., проф.,
Пуйоль Р. (Испания), MD
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.
Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Туев А.В. (Пермь), д.м.н., проф.
Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.
Унал С. (Турция), MD
Федосеев Г.Б. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., академик РАН
Хойс Р. (Словения), MD
Чукаева И.И. (Москва), д.м.н., проф.
Шапошник И. И. (Челябинск), д.м.н., проф.
Штройли Р. (Швейцария), M.D.
Элте Я.В. (Нидерланды), M.D.

Уважаемые коллеги!



Я рад приветствовать вас на страницах журнала «Терапия» Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). За время, прошедшее со дня выпуска предыдущего номера, произошли весьма важные события для всего профессионального сообщества.

Во-первых, в конце ноября помимо ежегодного традиционного национального конгресса терапевтов, в котором приняло участие рекордное количество участников (почти 7000 человек), был проведен съезд РНМОТ. Съезд подвел итоги предыдущей пятилетней работы общества, наметил важнейшие дальнейшие перспективы. Президентом РНМОТ вновь был избран академик РАН, профессор А.И. Мартынов и существенно обновлен состав Президиума правления общества. Важнейшим итогом съезда стало утверждение нового устава РНМОТ, проект которого в течение длительного времени обсуждался всеми членами профессионального сообщества.

Еще одним важным достижением прошедшего съезда стало утверждение сразу 9 национальных клинических рекомендаций по ключевым вопросам терапии. Надо сказать, что в руководстве РНМОТ есть понимание того, что издание национальных рекомендаций, консенсусов, алгоритмов действий врача и иных

методических материалов является ключевой задачей профессионального сообщества. В значительной мере эта позиция согласуется с мнением Министерства здравоохранения Российской Федерации. По крайней мере это неоднократно озвучено министром, которая заявляла о возможном повышении статуса этих документов и придании им нормативного характера. Министерством подготовлены методические рекомендации по подготовке таких документов. Более того, по имеющимся сведениям, в настоящее время в Государственную думу поступил на предварительное рассмотрение законопроект об изменении статуса клинических рекомендаций.

Во-вторых, практически завершена работа над паспортом специалиста-терапевта. Этот документ чрезвычайно важен в первую очередь для предстоящей в недалеком будущем аккредитации специалистов, поскольку он отражает необходимые знания, навыки и компетенции современного терапевта.

В-третьих, журнал «Терапия» в январе этого года включен в Перечень рецензируемых изданий ВАК РФ, что, несомненно, важно не только для самого журнала, но и для РНМОТ в целом, поскольку это повышает авторитет Общества, у которого есть официальное печатное издание такого уровня.

Наконец, о содержании этого номера. Может показаться нескромным, поскольку я один из авторов документа, но с полным основанием можно сказать, что публикация в этом номере журнала «Терапия» клинических рекомендаций «Диагностика и лечение обструктивного апноэ сна и резистентной артериальной гипертензии» стала значимым для отечественного здравоохранения событием, ведь на подготовку этого документа ушло около 6 лет.

Сложилась достаточно парадоксальная ситуация. Уже с 80-х годов медицина сна стала развиваться бурными темпами. Более 25 лет продолжается Висконсинское когортное исследование, в рамках которого определены риски развития патологических состояний (прежде всего сосудистых катастроф) при обструктивном апноэ сна, проанализирована эффективность различных вариантов лечения и приверженность к ним. Это наблюдение, а также огромное количество научных исследований, оценка социальной нагрузки проблемы, совершенствование и упрощение методов диагностики ночного апноэ, совершенствование и удешевление методов терапии привели к тому, что в большинстве наиболее развитых стран мира диагностика и лечение ОАС включено в программы обязательного медицинского страхования. Иными словами, использование методологии НТА (health technology assessment) убедило страховые компании, что проще своевременно диагностировать и лечить болезнь, чем потом нести затраты по лечению неизбежных осложнений.

В России же диагностика и лечение ОАС по-прежнему остается уделом достаточно узкого круга «посвященных» специалистов. Я надеюсь, что впервые выпущенные по этой проблеме клинические рекомендации послужат важной отправной точкой широкого развития современных высокоэффективных медицинских технологий.

Профессор А.Г. Малявин,
гл. внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России по ЦФО,
член Президиума правления РНМОТ

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 4 А.Г. Малявин, С.Л. Бабак, Т.В. Адашева, М.В. Горбунова, А.И. Мартынов
Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации)

ГЛАВНАЯ ТЕМА

- 43 С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин
Новая стратегия муколитической терапии в современной врачебной практике
- 54 Н.В. Багишева, Д.И. Трухан, М.В. Моисеева
Дифференциальный диагноз бронхообструктивного синдрома: в фокусе эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Churg-Strauss)
- 63 А.А. Зайцев
Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия
- 72 В.М. Свистушкин, К.Б. Волкова
Применение антисептических средств растительного происхождения при острых заболеваниях верхних дыхательных путей
- 77 Д.И. Трухан, Н.В. Багишева
Дифференциальная диагностика и лечение кашля на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

ОБЗОРЫ

- 87 В.В. Чельцов, А.И. Мартынов
Цереброваскулярная болезнь: фармакологические свойства и эффективность дипиридамола как препарата с плейотропным механизмом действия
- 96 Е.О. Таратухин
Сакубитрил/валсартан – новое направление терапии сердечной недостаточности

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 100 Л.А. Андреева, Л.А. Панченкова, А.И. Мартынов, Е.А. Трошина, Х.А. Хамидова, Е.Э. Казанцева, Л.А. Медведева, Г.Г. Карнута, Т.Е. Юркова
Суточная динамика показателей центрального аортального давления и артериальной жесткости у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида
- 109 Л.Н. Ясницкий, А.А. Думлер, Ф.М. Черепанов
Новые возможности применения методов искусственного интеллекта для моделирования появления и развития заболеваний и оптимизации их профилактики и лечения

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

- 119 О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Ж.Д. Кобалава, М.А. Соорокина
О фундаментальных и клинических аспектах синергидного действия магния и рибофлавина в терапевтической практике

CONTENTS

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 4 A.G. Malyavin, S.L. Babak, T.V. Adasheva, M.V. Gorbunova, A.I. Martynov
Diagnostics and monitoring of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnoea (Clinical recommendations)

MAIN ISSUE

- 43 S.L. Babak, M.V. Gorbunova, A.G. Malyavin
New strategy of mucolytic therapy in modern medical practice
- 54 N.V. Bagisheva, D.I. Trukhan, N.V. Moiseeva
Differential diagnosis of bronchial obstructive syndrome: focus on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)
- 63 A.A. Zaitzev
Community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnostics and antimicrobial therapy
- 72 V.M. Svistushkin, K.B. Volkova
Use of antiseptic herbal-based medicaments in case of upper respiratory tractus pathology
- 77 D.I. Trukhan, N.V. Bagisheva
Differential diagnosis and treatment of cough at the stage of primary health care

REVIEWS

- 87 Cheltsov V.V., Martynov A.I.
Cerebrovascular disease: Pharmacological properties and efficacy of dipiridamol as a medicament with pleiotropic action mechanism
- 96 E.O. Taratukhin
Sacubitril/valsartan – novel direction in heart failure treatment

ORIGINAL ARTICLES

- 100 L.A. Andreeva, L.A. Panchenkova, A.I. Martynov, E.A. Troshina, K.A. Khamidova, E.E. Kazanceva, L.A. Medvedeva, G.G. Karnuta, T.E. Yurkova
Dayly dynamics of indices of central aortic pressure and arterial stiffness in patients with arterial hypertension in the composition of a metabolic syndrome at the background of a fixed-dose combination of perindopril arginine and indapamide
- 109 L.N. Yasnitsky, A.A. Dumler, F.M. Cherepanov
New possibilities of artificial intelligence method applications for to simulate the occurrence and development of diseases and optimize their prevention and treatment

ASSISTANCE TO A PRACTICING DOCTOR

- 119 O.A. Gromova, I.Ju. Torshin, Zh.D. Kobalava, M.A. Sorokina
About fundamental and clinical aspects of magnesium and riboflavine synergic action in therapeutic practice

© Коллектив авторов, 2018

ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

(Клинические рекомендации)¹

Для цитирования: Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В., Горбунова М.В., Мартынов А.И., Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). Терапия. 2018;1(19):4–42

DIAGNOSTICS AND MONITORING OF PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA

(Clinical recommendations)²

For citation: Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V., Gorbunova M.V., Martynov A.I. Diagnostics and monitoring of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnoea (Clinical recommendations). Therapy. 2018;1(19):4–42

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВГД – внутригрудное давление
ВДП – верхние дыхательные пути
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДП – дыхательные пути
ДН – дыхательная недостаточность
ДО – дыхательный объем
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
МЦК – минутная циркуляция крови
НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ПЖ – правый желудочек
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
САД – систолическое артериальное давление
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СМАД – суточное мониторирование АД
СНС – симпатическая нервная система
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование сердца
CPAP – continuous positive airway pressure – постоянное положительное воздушно-давление
IPAP – положительное давление на вдохе
FiO₂ – индекс Фика (содержание кислорода в газовой смеси)
PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови
PCV – вентиляция легких с контролируемым давлением
PEEP – положительное давление в конце выдоха
PSV – вентиляция с поддерживающим давлением
SaO₂ – сатурация кислорода
VT – дыхательный объем

¹Разработаны Комитетом экспертов Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 24 ноября 2017 г. Комитет экспертов-рецензентов: профессор В.Н. Абросимов (Рязань), профессор А.А. Визель (Казань), профессор В.П. Задюченко (Москва), профессор К.А. Зыков (Москва), профессор Н.А. Кароли (Саратов), профессор А.П. Ребров (Саратов), профессор И.Э. Степанян (Москва), профессор Р.И. Стрюк (Москва).

²Developed by the Committee of experts of Russian medical society of physicians. Approved at the 12th National congress of physicians on 24th of November, 2017. Committee of reviewing experts: professor V.N. Abrosimov (Ryazan), professor A.A. Vizel (Kazan), professor V.P. Zadiuchenko (Moscow), professor K.A. Zykov (Moscow), professor N.A. Karoli (Saratov), professor A.P. Rebrov (Saratov), professor I.Ae. Stepanyan (Moscow), professor R.I. Strjuk (Moscow).

МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ, КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И СИЛА РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Описание методов, использованных для селекции доказательств:

- в анализ были включены метаанализы, систематические обзоры, рекомендации и консенсусы медицинских обществ разных стран. При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее валидности.

Методы оценки качества и силы доказательств:

- основным методом создания согласительных рекомендаций было достижение соглашения экспертов посредством создания основы рекомендаций и корректировка каждого раздела каждым экспертом с последующей доработкой и повторной коррекцией. Какие-либо различия в оценках повторно обсуждались всеми членами группы путем пересылки по электронной почте. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

- не применялась ввиду слабой доказательной базы.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

- рекомендуемая доброкачественная практика базировалась на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

- анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

- настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания;

- получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики;

- предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов;

- комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

- предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций;

- проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

- для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

1. ВВЕДЕНИЕ

Цель настоящих рекомендаций – ознакомить врачей первичного звена с современными данными по эпидемиологии, патофизиологии, диагностике, лечению пациентов, страдающих резистентной артериальной гипертензией (РАГ) и обструктивным апноэ сна (ОАС). В рекомендациях отражены современные подходы к немедикаментозной терапии и медикаментозному лечению таких пациентов, приведены алгоритмы ранней диагностики и эффективной коррекции.

Рекомендации являются актуальными для врачей общей практики, терапевтов, а также представляют интерес для узких специалистов (пульмонологов, кардиологов и др.).

Медицинская и социальная значимость обструктивного апноэ сна и резистентной артериальной гипертензии не вызывает сомнения. К сожалению, в большинстве случаев практические врачи мало информированы о сущности ОАС, затрудняются дать пациенту обоснованные рекомендации по коррекции образа жизни, не владеют технологией медикаментозной терапии. Также в реальной клинической практике отсутствует унифицированный подход к тактике ведения пациентов с РАГ (алгоритм диагностического поиска, терапевтические стратегии). Одной из основных причин недоста-

точной осведомленности врачей является отсутствие единых терминологических и классификационных подходов. Также существуют разногласия в рациональных путях диагностики и лечения.

Внедрение в повседневную клиническую практику терапевта данных рекомендаций позволит унифицировать подходы к эффективному лечению пациентов с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна. Предполагается, что рекомендации будут совершенствоваться по мере накопления научных знаний и практического опыта.

Основные положения рекомендаций базируются на результатах рандомизированных клинических исследований, метаанализов, исследований, а также мнениях комитетов экспертов. Данные российские рекомендации основываются на положениях рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по гипертонии (ESH), Европейского респираторного общества (ERS), Американской ассоциации сердца (ACC).

Проект Рекомендаций был открыт для широкого обсуждения, что позволило существенно уточнить многие позиции, упростить и улучшить текст. Замечания и дополнения, которые были конструктивными и способствовали реальному улучшению документа, мы использовали при подготовке его окончательной редакции.

6 2. РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Проблема контроля артериальной гипертонии (АГ) в популяции больных АГ не теряет своей актуальности, несмотря на совершенствование подходов к диагностике, ведению АГ, постоянной коррекции тактики назначения антигипертензивной терапии с расширением показаний к комбинированным вмешательствам [1–3].

В проспективном эпидемиологическом исследовании (The Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study 2012), в котором изучали распространенность, осведомленность и контроль АГ в широкой популяции пациентов различных стран, приводятся низкие данные по контролю АГ среди леченых больных – 32,5%. Среди факторов, влияющих на этот показатель, ведущими являются экономический статус страны, место проживания (деревня, город), образование пациента [4]. По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность АГ в российской популяции пациентов не снижается и составляет около 40%. Доля пациентов с целевыми цифрами артериального давления: 27–30% у женщин и 14–18% у мужчин [5, 6].

Часто в сознании врачей возникает терминологическая путаница. Что понимать под терминами «неконтролируемая АГ», «резистентная АГ», тождественные ли эти понятия? В соответствии с современными представлениями в случае недо-

статочного контроля АГ у каждого конкретного пациента врач должен выполнить определенный алгоритм диагностического поиска, подтвердить истинную резистентность АГ. Пациента с недостигнутым целевым уровнем АД на первых этапах анализа следует относить к категории неконтролируемой АГ, активно выявлять причины недостижения целевых цифр АД и грамотно регулировать назначенную антигипертензивную терапию.

2.1. Дефиниции: определение и классификация резистентной артериальной гипертензии

АГ считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими антигипертензивными препаратами различных классов в оптимальных дозах (за исключением антагониста минералокортикоидных рецепторов) не позволяет снизить АД менее 140/90 мм рт.ст. соответственно [1]. Понятие резистентной артериальной гипертензии (РАГ) включает и тех пациентов, у которых АД успешно контролируется при назначении более чем трех препаратов.

Диагноз «резистентная АГ» должен стимулировать клинициста к диагностическому поиску потенциально устранимых причин гипертензии, а также к выявлению пациентов, нуждающихся в специализированной обследовании и лечении. В настоящее время не существует достоверной информации о распространенности РАГ, для точной оценки необходимо проведение крупномасштабных исследований со ступенчатым титрованием антигипертензивных препаратов. По результатам различных исследований, распространенность РАГ значительно варьируется в зависимости от популяции пациентов, качества проведенного обследования и составляет от 10 до 30% [7–8].

Показано, что частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с РАГ значительно выше, чем в группе контролируемой АГ (18,0 и 13,5% соответственно, $P < 0,001$, ОШ 1,47; 95% ДИ 1,33–1,62) [9]. Исследователем E.D. Frohlich в 1988 г. предложена подробная классификация резистентной АГ, которая не потеряла актуальности до настоящего времени [10].

«РЕЗИСТЕНТНЫЙ ПАЦИЕНТ»

А. Низкая приверженность к терапии:

1. Образ жизни

Употребление соли, алкоголя, неспособность снизить вес.

2. Лекарственная терапия

Отказ от приема назначенных препаратов.

Изменение доз препаратов.

Развитие побочных эффектов.

В. Прекращение терапии.

С. Отказ от дальнейшего наблюдения.

«РЕЗИСТЕНТНЫЙ ВРАЧ»

- A. Неадекватное информирование пациента.
- B. Неправильный терапевтический режим.
- C. Неадекватная оценка потребления натрия (соли).
- D. Неспособность оценить лекарственные взаимодействия.
- E. Неправильный клинический диагноз.

«РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ»

- A. Псевдорезистентность:
 - 1. «Офисная» гипертензия (гипертензия «белого халата»).
 - 2. Псевдогипертензия.
- B. Псевдотолерантность (перегрузка жидкостью и натрием).
- C. Истинно резистентная артериальная гипертензия.

2.2. Алгоритм диагностического поиска при резистентной артериальной гипертензии

Алгоритм ведения пациента с резистентной АГ в соответствии с рекомендациями АНА (American Heart Association) 2008 г. представлен в *табл. 1* [11].

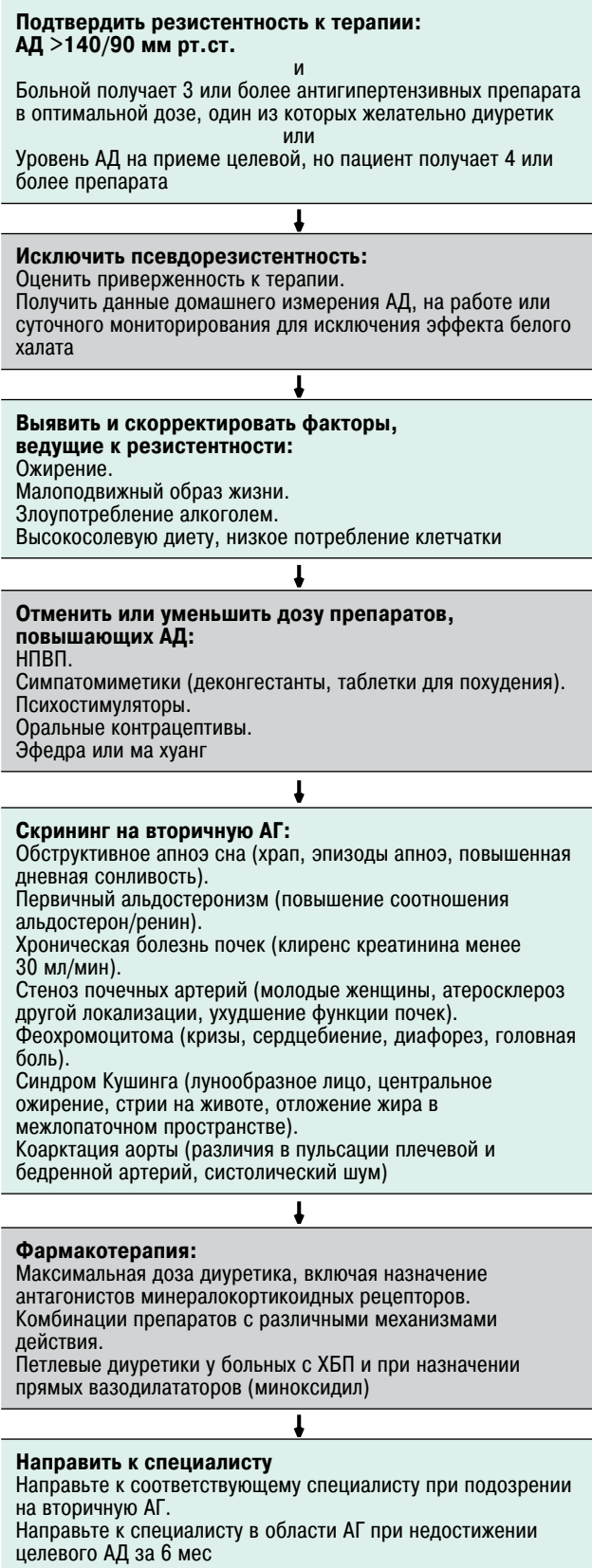
«Резистентный пациент». Недостаточная приверженность пациента к терапии, неспособность модифицировать образ жизни являются одними из самых распространенных причин неконтролируемой АГ в популяции. Около 40% пациентов с АГ в течение первого года самостоятельно прекращают назначенное лечение [12]. Проблема низкой приверженности пациентов к терапии чрезвычайно сложна и тесно связана с экономическими, социокультурными, психологическими аспектами и не рассматривается в данном документе.

«Резистентный врач». Проблема терапевтической инертности очень остро стоит в современной гипертензиологии. Несмотря на разработку достаточно четких алгоритмов по ведению АГ в современных рекомендациях, до 50% врачей при нецелевом уровне АД не предпринимают никаких попыток модификации схемы терапии и ревизии диагноза. Исследование больных с резистентной АГ показало, что среди причин резистентности, связанной с неадекватной лекарственной терапией, на первом месте (58%) был неоптимальный режим лечения, а лекарственная непереносимость или неэффективность препаратов вместе составили лишь 6% [13].

Исходя из этого, упрощение схем терапии и тактики смены неэффективных препаратов поможет в том числе в преодолении терапевтической инертности.

В сферу компетенции врача также входит оценка лекарственных взаимодействий, с анализом принимаемой пациентом сопутствующей терапии. Список средств, способствующих повышению АД и эффекту «ускользания» на фоне подобранной антигипертензивной терапии, постоянно пополняется (*см. табл. 1*)

Таблица 1. Алгоритм диагностического поиска при резистентной АГ (адаптировано из Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment : A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008)



Псевдорезистентность. Псевдогипертензия часто наблюдается в пожилом и старческом возрасте и связана с тем, что давление внутри манжетки при изменении АД существенно превышает внутриартериальное в связи с высокой жесткостью и, как следствие этого, с несжимаемостью магистральных артерий. Этот феномен наиболее выражен при кальцификации артерий. Подозрение на псевдорезистентность возникает при клиническом диссонансе – несоответствии между уровнем измеряемого АД и степенью поражения органом-мишеней в сочетании с эпизодами ортостатической гипотонии.

Гипертония «белого халата». В исследовании Mezzertti et al. показано, что у пациентов с резистентной АГ на фоне трехкомпонентной схемы антигипертензивной терапии в 74,1% случаев регистрируется феномен гипертонии «белого халата». То есть эти пациенты имеют целевые цифры АД при амбулаторном мониторинговании АД и не нуждаются в дополнительной диагностике возможных причин резистентности [14].

Ранее считалось, что этот феномен более характерен для молодых, эмоционально лабильных пациентов. Однако в настоящее время показано, что гипертония «белого халата» часто возникает и в пожилом возрасте, что в сочетании с высокой жесткостью магистральных артерий является частой причиной резистентности в старшей возрастной группе.

Неправильный клинический диагноз. Поиск вторичных причин артериальной гипертензии входит в алгоритм диагностики резистентной АГ. Данные о распространенности симптоматических АГ существенно разнятся (от 5 до 17%). Причинами этого являются разнородность клинических групп, включенных в анализ, различные диагностические возможности медицинских центров, проводящих исследование.

Тем не менее всеми экспертами признается, что у пациентов с РАГ преобладают вторичные причины АГ по сравнению с группой, контролируемой АГ. Наши представления о распространенности симптоматических АГ в последние годы претерпели значительные изменения. В предыдущих исследованиях среди наиболее частых причин вторичной АГ обсуждались паренхиматозные заболевания почек и стеноз почечной артерии. В настоящее время обструктивное апноэ сна (ОАС) позиционируется как наиболее частая причина резистентности АГ к проводимой терапии [11].

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца (АНА) «Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation and Treatment» к наиболее распространенным вторичным причинам резистентной АГ относятся:

- синдром обструктивного апноэ сна;
- реноваскулярная АГ/стеноз почечных артерий;

- первичный гиперальдостеронизм;
- паренхиматозные заболевания почек.

Менее распространенные причины классифицируются следующим образом:

- феохромоцитома;
- болезнь Кушинга;
- гиперпаратиреозидизм;
- коарктация аорты;
- внутричерепное новообразование.

В *табл. 1* представлен алгоритм диагностического поиска при резистентной АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. БЛОК 1

Резистентная артериальная гипертензия

- Резистентная артериальная гипертензия – состояние высокого сердечно-сосудистого риска.
- В случае недостаточного контроля АГ необходимо проведение алгоритма диагностического поиска для подтверждения истинной резистентности АГ.
- При РАГ чаще встречаются вторичные причины АГ.
- Обструктивное апноэ сна является одной из наиболее частых причин резистентной АГ.

3. ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА

3.1. Терминология, определение и классификация обструктивного апноэ сна

С того момента, когда впервые была установлена обструктивная природа апноэ сна в 1965 г., было накоплено много новой информации об этом заболевании. По данным ряда популяционных исследований, апноэ сна диагностируется примерно у 10% взрослых лиц. Однако при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к задержке натрия и воды, распространенность заболевания может превышать 50% [15, 16]. Несмотря на то что в современных алгоритмах оценки кардиальных рисков апноэ сна формально не является необходимой переменной, существуют убедительные доказательства причинно-следственной связи апноэ сна с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и инсультом. Неудивительно, что в большинстве случаев апноэ сна рассматривается как независимый предиктор преждевременной сердечно-сосудистой смерти [17].

К нарушениям дыхания в период сна относятся привычный храп (ПХ), обструктивное апноэ сна (ОАС), центральное апноэ сна (ЦАС), гипопноэ сна (ГС), респираторные усилия, связанные с мозговыми активациями в период сна (РУСМА), а также периодическое дыхание по типу крещендо-десцендо (дыхание Чейна–Стокса) [18, 19] (*табл. 2*).

На сегодняшний день существует клиническое определение «обструктивное апноэ сна», достигнутое путем консенсуса специалистов в обла-

Таблица 2. Виды нарушений дыхания в период сна и основные индексы дыхательных расстройств

Привычный храп (ПХ)	Звук, вызываемый вибрацией стенок верхних дыхательных путей. Этот симптом отражает изменение прохождения воздушного потока по верхним дыхательным путям (ротоглотка); количественная оценка его проблематична
Апноэ сна (АС)	Эпизоды полной окклюзии верхних дыхательных путей (ротоглотки) (существующий воздушный поток менее 20% по сравнению с периодом стабильного дыхания, т.е. произошло уменьшение потока на 80%). Каждый эпизод длится более 10 с
Гипопноэ сна (ГС)	Эпизоды узости верхних дыхательных путей (ротоглотки) с уменьшением воздушного потока на 70–20% по сравнению с периодом стабильного дыхания. Каждый эпизод длится более 10 с
Респираторные усилия, связанные с мозговыми активациями в период сна (РУСМА)	Эпизоды, характеризующиеся повышением респираторного усилия с ограничением воздушного потока в верхних дыхательных путях (ротоглотке), всегда заканчивающиеся мозговыми активациями и микропробуждениями. Такие эпизоды, как правило, не сопровождаются изменением насыщения крови кислородом (десатурацией)
Центральное апноэ сна (ЦАС)	Центральные остановки дыхания в период сна ≥ 5 соб./ч и хотя бы 1 из следующих диагностических критериев: А. Избыточная дневная сонливость, которая не объясняется другими причинами. В. Наличие как минимум 2 из следующих симптомов, которые не объясняются другими причинами: • удушье во сне; • неоднократные пробуждения; • сон, не приносящий бодрости; • дневная усталость; • нарушение концентрации внимания
Обструктивное апноэ сна (ОАС)	Комбинация обструктивных нарушений дыхания во время сна ≥ 5 соб./ч (апноэ, гипопноэ, РУСМА) и хотя бы 1 из следующих диагностических критериев: А. Избыточная дневная сонливость, которая не объясняется другими причинами. В. Наличие как минимум 2 из следующих симптомов, которые не объясняются другими причинами: • удушье во сне; • неоднократные пробуждения; • сон, не приносящий бодрости; • дневная усталость; • нарушение концентрации внимания
Периодическое дыхание (Чейна–Стокса)	Эпизоды периодического дыхания по типу крещендо-десцендо, связанные со снижением парциального напряжения артериальной крови углекислотой ниже порога стимуляции дыхания
Основные индексы дыхательных расстройств	
Индекс апноэ сна (ИА)	Суммарное число окклюзий ВДП (апноэ) за 1 ч регистрации сна (положения в кровати)
Индекс гипопноэ (ИГ)	Суммарное число узости ВДП (гипопноэ) за 1 ч регистрации сна (положения в кровати)
Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ)	Суммарное число узости (гипопноэ) + окклюзии (апноэ) ВДП за 1 ч регистрации сна (положения в кровати)
Индекс общих респираторных нарушений (ИОРН)	ИАГ + РУСМА

сти пульмонологии, кардиологии, медицины сна (Obstructive Sleep Apnea Syndrome (780.53-0). The International Classification of Sleep Disorders. American Academy of Sleep Medicine. 2010).

ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА (ОАС) является **гетерогенным парасомническим** (сопровождающим сон) **заболеванием**, характеризующимся **глоточными коллапсами** (дыхательными паузами более 10 с) **в период сна с сохраненными респираторными усилиями**, частыми **ночными десатурациями** (падением насыщения артериальной крови кислородом) и **наличием дневных проявлений** (избыточная сонливость, артериальная гипертензия, сердечные аритмии, инсулинорезистентность, метаболические нарушения), **варьирующих во времени и интенсивности**, связанных с тяжестью заболевания (*рис. 1*).

Тяжесть заболевания описывается суммарным числом событий узости (гипопноэ) и окклюзии

(апноэ) глотки к 1 ч регистрации сна (индекс апноэ-гипопноэ = ИАГ). Индексе ИАГ свыше 5 соб./ч соответствует началу болезни. ИАГ от 5 до 15 соб./ч соответствует легкому течению заболевания, ИАГ от 15 до 30 соб./ч – среднетяжелому течению, а ИАГ свыше 30 соб./ч – тяжелому течению заболевания [20]. Кроме того, при оценке тяжести учитывают уровень снижения сатурации и наличие в период десатурации клинически значимых событий (в первую очередь сердечно-сосудистых – подъемы АД, аритмии).

3.2. Эпидемиологические аспекты обструктивного апноэ сна и поражения сердечно-сосудистой системы

На протяжении 1990-х гг. в ряде исследований с устойчивым дизайном и с применением эпидемиологических методов изучалась распространенность нарушений дыхания во сне.

Таблица 3. Распространенность ОАС у мужчин среднего возраста в различных крупномасштабных популяционных исследованиях

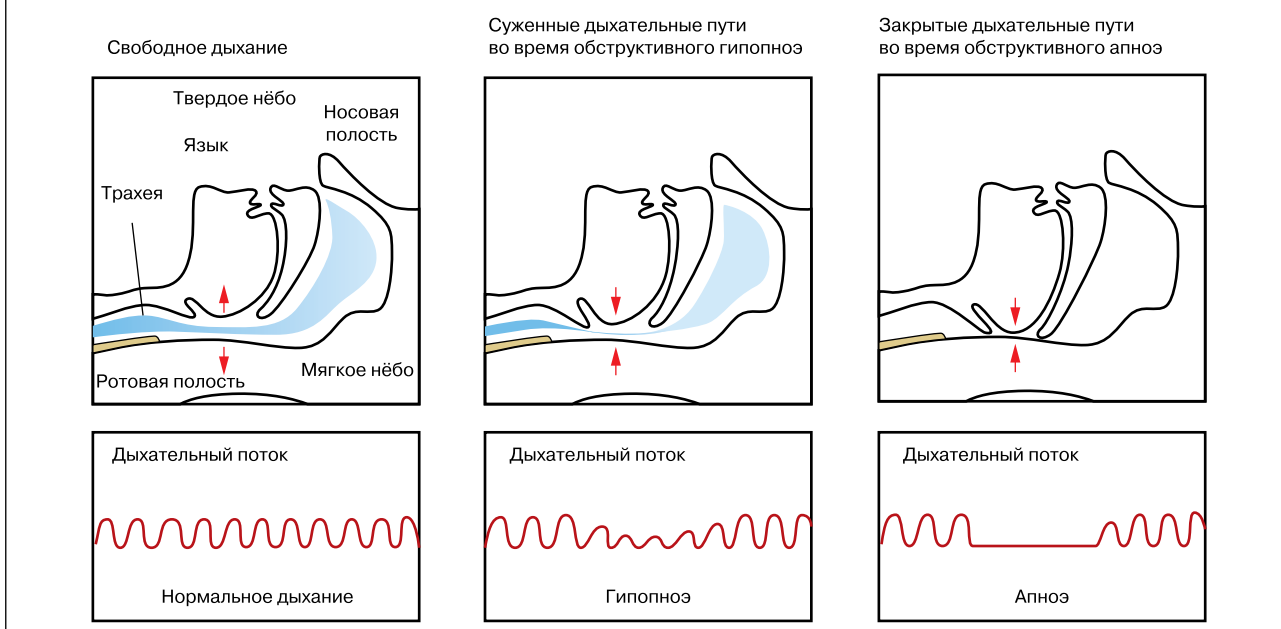
Исследование	Распространенность ИАГ $\geq 5/ч$ (%)	Распространенность ИАГ $\geq 15/ч$ или $20/ч$ (%)	Распространенность ИАГ $> 5/ч$ и симптомов сонливости (%)
Young и соавт. ($n = 602$; $M = 353$) проводили исследование в лаборатории [22]	24,0	9,1*	4,0
Veapark и соавт. ($n = 486$; все М); 294 человека обследованы в лаборатории [23]	25,9	3,4**	3,1
Vixler и соавт. ($n = 4,364$; все М) 741 человек обследованы в лаборатории [24]	17,0	5,6**	3,3

Сокращения: ИАГ – индекс апноэ-гиппноэ; М – мужчины.

* ИАГ ≥ 15 эпизодов/ч (Young и соавт. [22]).

** ИАГ ≥ 20 эпизодов/ч (Veapark и соавт. [23] и Vixler и соавт. [24]).

Рис. 1. Механизм развития апноэ-гиппноэ в период сна при снижении мышечного тонуса ротоглотки в период сна (адаптировано из Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. Circulation 2003; 107:1671–8)



Они основывались на ранее проводимых исследованиях по оценке распространенности ОАС, при этом в одном из них была показана возможность применения двухэтапной стратегии при формировании выборки больных для более точного определения его распространенности [21] (табл. 3).

Наиболее крупномасштабные исследования с участием взрослых лиц среднего возраста проведены среди государственных служащих в Висконсине (Wisconsin Sleep Cohort Study-WSCS) [22], в городе Буссельтон (Австралия) [23], а также в округах Дауфин и Лебанон в Пенсильвании [24, 25]. В ходе этих исследований были получены аналогичные показатели распространенности заболевания с различной степенью тяжести (см. табл. 3, 4). Распространенность оказалась выше у мужчин, чем у женщин, показатель соотношения мужчины/женщины составил 2–3:1. Особенно низкая распространенность выявляется у женщин в предклимактерическом периоде, с нарастанием после менопаузы (табл. 4).

Таблица 4. Распространенность ОАС у женщин

Исследование	Распространенность ИАГ ≥ 15 эпизодов/ч (%)	Обструктивное апноэ сна (%)
Young и соавт. ($n = 602$; 249 женщин) [22]	4,0	2,0
Vixler и соавт. ($n = 12,219$ женщин; 1000 человек обследовались в лаборатории сна) [24]		
Все женщины	2,2	1,2
Женщины в предклимактерическом периоде	0,6	0,6
Женщины в постменопаузе (в целом)	3,9	1,9
Принимавшие ГЗТ	1,1	0,5
Не принимавшие ГЗТ	5,5	2,7

Сокращения: ИАГ – индекс апноэ-гиппноэ; ГЗТ – гормональная заместительная терапия.

Существует ряд факторов риска развития обструктивного апноэ сна (табл. 5).

Таблица 5. Факторы риска развития обструктивного апноэ сна

Ожирение
Специфические черепно-лицевые нарушения (например, синдром Тречера–Коллинса, синдром Пьера–Робена)
Смещенная кзади нижняя/верхняя челюсть
Аденотонзиллярная гипертрофия
Патология носовой полости: искривление носовой перегородки, аллергический ринит
Эндокринные нарушения: гипотиреоз/акромегалия
Поликистоз яичников
Климактерический период
Синдром Дауна
Аллель APOε4 (у лиц < 65 лет)

Отдельного внимания заслуживают данные о распространенности ОАС среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями. Увеличение степени ожирения и ежедневного потребления воды и натрия за последние 20 лет существенно увеличили распространенность ОАС в общей популяции, а в особенности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [26–27] (табл. 6).

Таблица 6. Распространенность ОАС при сердечно-сосудистой патологии

Состояние	Распространенность (%)
Артериальная гипертензия	30–83
Ишемическая болезнь сердца	30–58
Инсульт	43–91
Сердечная недостаточность (со сниженной систолической функцией)	12–53
Сердечная недостаточность (с сохраненной систолической функцией)	40
Гипертрофическая кардиомиопатия	40
Терминальная стадия почечной недостаточности	40–60

Существуют двунаправленные связи между внезапной остановкой дыхания во сне и сердечно-сосудистым заболеванием. Распространенность АГ у пациентов ОАС варьирует от 35 до 80%

и, по-видимому, зависит от тяжести ОАС. Более 60% пациентов ОАС с ИАГ > 30 соб./ч страдают АГ. И, наоборот, около 40% больных АГ имеют ОАС [28, 29]. Отчасти это объясняется тем, что апноэ сна индуцирует внутрисосудистое воспаление. Это существенно увеличивает сердечно-сосудистые риски, включая случаи артериальной гипертензии, дислипидемии, фибрилляции предсердий, инсульта, сердечной недостаточности, но чаще у мужчин, чем у женщин [30].

Представляет интерес 10-летнее наблюдение за мужчинами в исследовании Sleep Heart Health Study (SHHS), показавшее возрастание на 58% случаев сердечной недостаточности у пациентов ОАС (ИАГ ≥ 30 соб./ч) по сравнению с не имеющими апноэ сна (ИАГ < 5 соб./ч) [31].

10-летнее наблюдательное исследование среди испанских мужчин установило частоту сердечно-сосудистой смерти 0,3/100 человеко-лет у здоровых (n=264), возрастание до 0,55/100 человеко-лет при среднетяжелом ОАС (n=403) и драматический рост до 1,06/100 человеко-лет у пациентов с нелеченым тяжелым ОАС (n = 235). В этих группах отмечался аналогичный пошаговый рост числа не фатальных событий: 0,45; 0,89 и 2,13/100 человеко-лет [32]. Такая ассоциация тяжелого нелеченого ОАС с низкой вероятностью выживания и дожития была также подтверждена в Висконсинском исследовании (WSCS) [22] и в специальном анализе по результатам Sleep Heart Health Study [33].

3.3. Обструктивное апноэ сна и беременность

Отдельным состоянием, при котором также предполагается взаимосвязь АД и нарушений дыхания во время сна, является АГ на фоне беременности, но исследования в этой области имеют существенные методологические недостатки (небольшой размер выборки, малое число полисомнографических исследований). Патогенез развития нарушений дыхания во время сна на фоне беременности представлен на рис. 2.

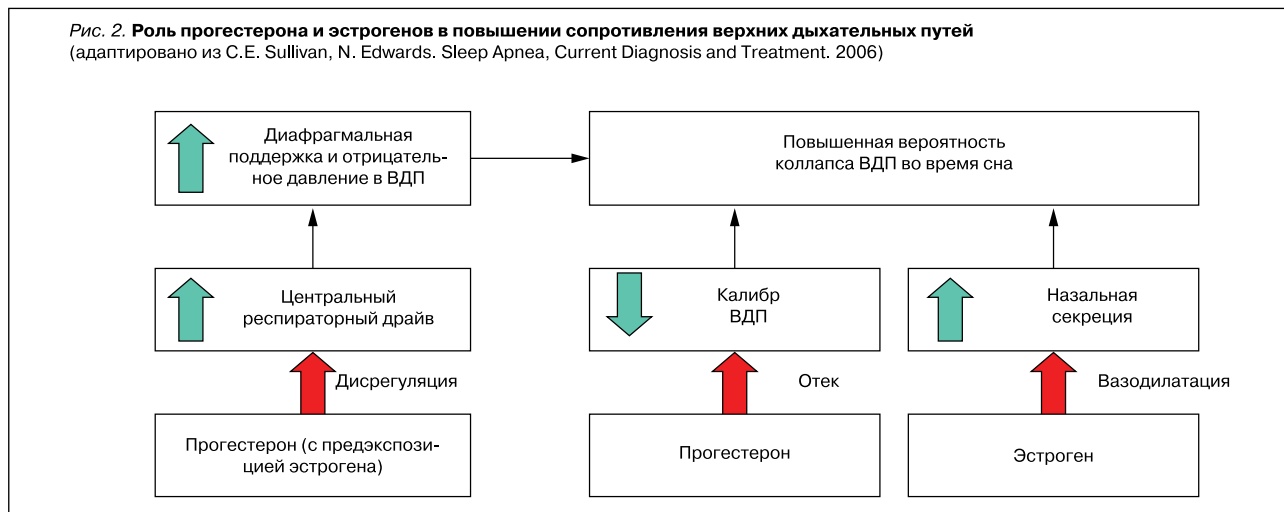
Факторы, снижающие риск развития ОАС у беременных (адаптировано из С.Е. Sullivan, N. Edwards. Sleep Apnea, Current Diagnosis and Treatment. 2006):

1. Как правило, отсутствие анамнеза перед беременностью.
2. Защитная роль эстрогенов.
3. Молодой возраст.

Факторы, повышающие риск развития ОАС у беременных:

1. Избыточный вес.
2. Ограничение подвижности диафрагмы в III триместре беременности.
3. Вазомоторный ринит беременных.
4. Изменение обмена инсулина и лептина.
5. Более выраженная сосудистая реакция на гипоксию и адреналин.

Рис. 2. Роль прогестерона и эстрогенов в повышении сопротивления верхних дыхательных путей (адаптировано из С.Е. Sullivan, N. Edwards. Sleep Apnea, Current Diagnosis and Treatment. 2006)



6. Высокий риск повышенного АД.
7. Сужение диаметра ВДП [34–36].

Неблагоприятные факторы влияния ОАС матери на плод:

1. Негативное влияние перемежающейся гипоксии.
2. Материнские пробуждения.
3. Негативное влияние адреналовых выбросов.
4. Возможное развитие фетоплацентарной недостаточности вследствие эндотелиальной дисфункции.

Распространенность ОАС у беременных:

- В общей популяции беременных около 10%.
- В группах риска (избыточный вес, повышенное АД перед беременностью, аномалии развития лицевого скелета) около 20%.
- Реже встречается апноэ, чаще симптом избыточного сопротивления верхних дыхательных путей [35].

Показания к обследованию:

- Наличие ОАС в анамнезе.
- Наличие клинических маркеров ОАС.
- Избыточная дневная сонливость.
- Инсомния.
- Синдром беспокойных ног (от 15% во II триместре до 27% в III триместре).
- Синдром хронической усталости.
- Избыточный вес перед беременностью.
- Аномальная прибавка веса.
- Частые ночные пробуждения.
- Аномалии развития лицевого скелета (микрогнатия, ретрогнатия, «кроличьи зубы»).
- Патология ЛОР-органов (искривление носовой перегородки, гипертрофия раковин, полипоз носа).
- Появление тяжелого храпа и остановок дыхания во сне.
- Артериальная гипертензия [35, 37].

Исследование с участием 220 беременных показало, что обструктивное апноэ сна, диагностированное по Берлинскому вопроснику, сопровожда-

ется АГ независимо от наличия ожирения. В этом исследовании у беременных, не имеющих ожирения (индекс массы тела – ИМТ <30 кг/м²), частота преэклампсии была значительно выше среди тех, у кого диагностировалась ОАС (скорректированное отношение шансов – ОШ 6,58; 95% CI 1,04–38,51; p = 0,035) [38].

При этом следует учитывать серьезные ограничения по использованию ряда групп антигипертензивных препаратов у беременных, что сужает возможности адекватного контроля АД. При этом ОАС может вносить существенный вклад в формирование резистентности АГ.

Дополнительно патогенетическая связь между апноэ и гипертензией во время беременности подтверждается позитивным влиянием постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапии) на уровень АД у беременных. Лечение ОАС у беременных должно проводиться по тем же принципам, что и при отсутствии беременности, хотя нельзя рекомендовать лечение преэклампсии с помощью CPAP-терапии в качестве рутинного метода [39].

3.4. Патофизиологические аспекты обструктивного апноэ сна

Для пациентов ОАС характерно регулярное сужение верхних дыхательных путей даже в состоянии бодрствования, о чем свидетельствуют исследования с применением различных методов имидж-диагностики. Это справедливо как для взрослых, так и для детей, страдающих ОАС. У последних наиболее узким отделом дыхательных путей является область перекрытия глоточной и небных миндалин. У пациентов ОАС дыхательные пути не только сужены, но и более подвержены деформации [40].

Фарингальный коллапс, сопровождающийся храпом, считается основной проблемой таких пациентов. Особенностью коллапса является его развитие во время глубокого сна и сна со сновид-

Рис. 3. Предпосылки к развитию узости и фарингальных коллапсов у пациентов ОАС (адаптировано из De Backer J.W., Vos W.G., Verhulst S.L., De Backer W. Novel imaging techniques using computer methods for the evaluation of the upper airway in patients with sleep-disordered breathing: a comprehensive review. SleepMedRev. 2008)

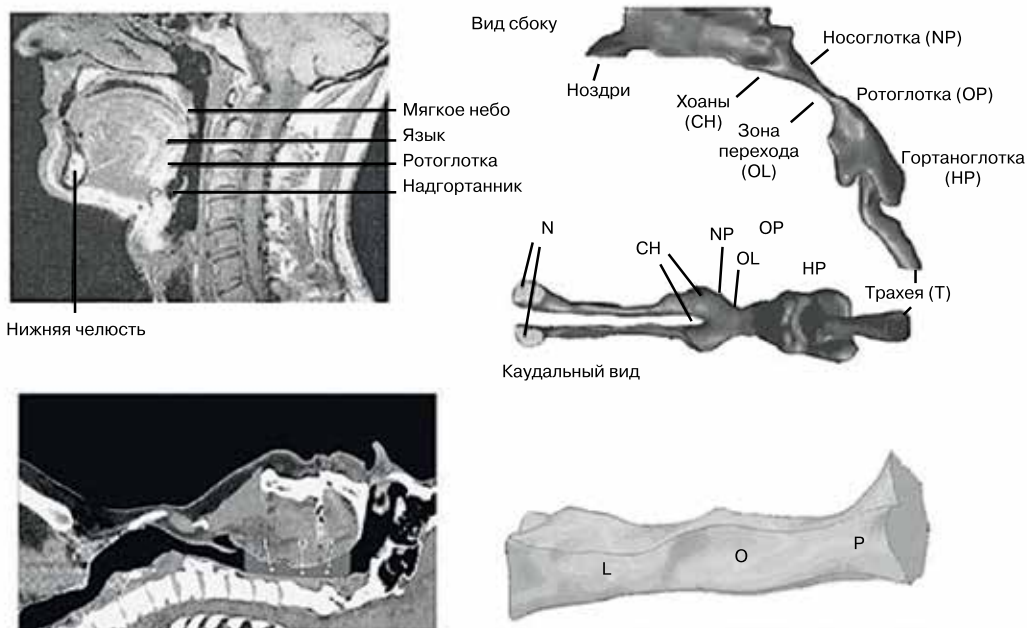


Рис. 4. Предпосылки к развитию узости и фарингальных коллапсов у пациентов ОАС (адаптировано из De Backer J.W., Vos W.G., Verhulst S.L., De Backer W. Novel Imaging techniques using computer methods for the evaluation of the upper airway in patients with sleep-disordered breathing: a comprehensive review. SleepMedRev. 2008)



Норма

Пациент с апноэ сна

Норма

Апноэ

дением. Дыхательное усилие во периоде сна здоровых лиц постоянно и регулярно. При явлениях апноэ сна незначительная обструкция ВДП (апноэ или гипопноэ) способна полностью прекратить эффективную вентиляцию [41].

Обструкция верхних дыхательных путей (ВДП) чаще происходит между внутренними носовыми отверстиями (хоанами) и задней стенкой глотки, позади нёбной занавески и мягкого нёба (велофарингс), позади корня языка (орофарингс) или в различных комбинациях первых двух. Реже наблюдается коллапс воздухоносных путей на уровне эпиглоттиса (рис. 3).

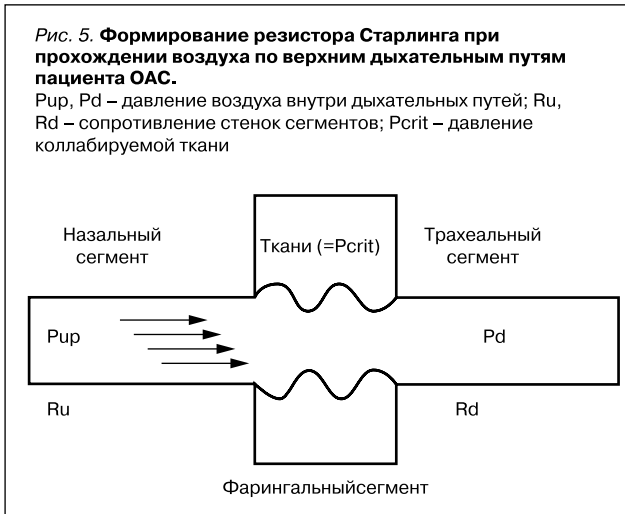
Снижение или падение тонуса отдельных или большинства из указанных мышц достоверно уменьшает просвет воздухоносных путей, приводит к их полному закрытию. В человеческом организме существуют важные взаимоотношения между строением воздухоносных путей, их про-

светом, размером и тонусом глоточных мышц-дилататоров (рис. 4).

Исследования по изучению различных проекций глоточного отдела дыхательных путей (ДП) показали, что пациенты ОАС как в период бодрствования, так и во время сна имеют анатомически малый глоточный размер [41, 42].

Несмотря на существующие анатомические препятствия, у большинства пациентов ОАС в состоянии бодрствования ВДП являются полностью проходимыми. Причиной тому является защитный механизм в виде повышенного тонуса мышц-дилататоров, например подбородочно-язычной мышцы.

Объяснением является «модель равновесия сил». В рамках модели в состоянии бодрствования отрицательное (схлопывающее) давление преодолевается за счет активации мышц-дилататоров, обеспечивающих проведение необходимого дыхательного



объема. Изучение механизмов коллапсов фарингального сегмента позволило предположить, что они совершаются по правилу резистора Старлинга и закону Бернулли. Критическое сужение сегмента существенно увеличивает скорость воздушного потока, что уменьшает внутреннее давление в этой зоне (рис. 5).

Таким образом, фарингальные коллапсы развиваются независимо от присасывающей силы диафрагмы, а их развитие инициировано дисбалансом воздухоносного (P_{up}) и тканевого давлений (P_{crit}) [41].

Во время сна наблюдается уменьшение активности мышц-дилататоров верхних дыхательных путей (ВДП). В результате смещения равновесия происходит уменьшение просвета. Нейрогенный контроль активности двигательных нейронов ВДП является сложным. В нем активно участвуют нейромедиаторы, многие из которых подвержены воздействию сна. Наиболее важным для сна является серотонин (5-НТ). Серотонин явля-

ется возбуждающим нейромедиатором, оказывающим стимулирующее действие на двигательные нейроны ВДП. Этот возбуждающий эффект в значительной степени опосредован подтипом серотонина 2A (5-НТ2A) [43]. Интересно, что лица с изначальным дефицитом серотонина (например, депрессия) предрасположены к развитию фарингальных коллапсов и апноэ во сне. К сожалению, рецепторы для агонистов 5-НТ2A не могут служить перспективной фармакологической мишенью у пациентов ОАС, поскольку такие препараты имеют значимые побочные эффекты, обусловленные активацией других нейронных путей.

Периодическое отсутствие вентиляции в период сна, происходящее по причине регулярных фарингальных коллапсов, приводит к нарушению газообменной функции у пациентов ОАС с формированием устойчивой ночной гипоксии (хронической ночной гипоксемии) и следующей за ней ночной гиперкапнией [44] (рис. 6).

Фактически возможно говорить о синдроме дыхательной недостаточности (ДН) в период сна у пациентов ОАС, в то время как днем у таких пациентов какие-либо его признаки могут полностью отсутствовать. Принято выделять условие, при котором наличие хронической ночной гипоксемии с гиперкапнией у пациентов считается важным в понимании патофизиологических последствий [44]:

А) $SpO_2 < 90\%$ более 5 мин времени сна с одномоментным падением $< 85\%$;

В) $SpO_2 < 90\%$ более 30% времени сна.

Наличие хронической ночной гипоксемии и результирующей гиперкапнии у пациентов ОАС тяжелого течения приводит к важным кардиоваскулярным последствиям (миокардиальной ишемии и сердечной недостаточности) [45].

14

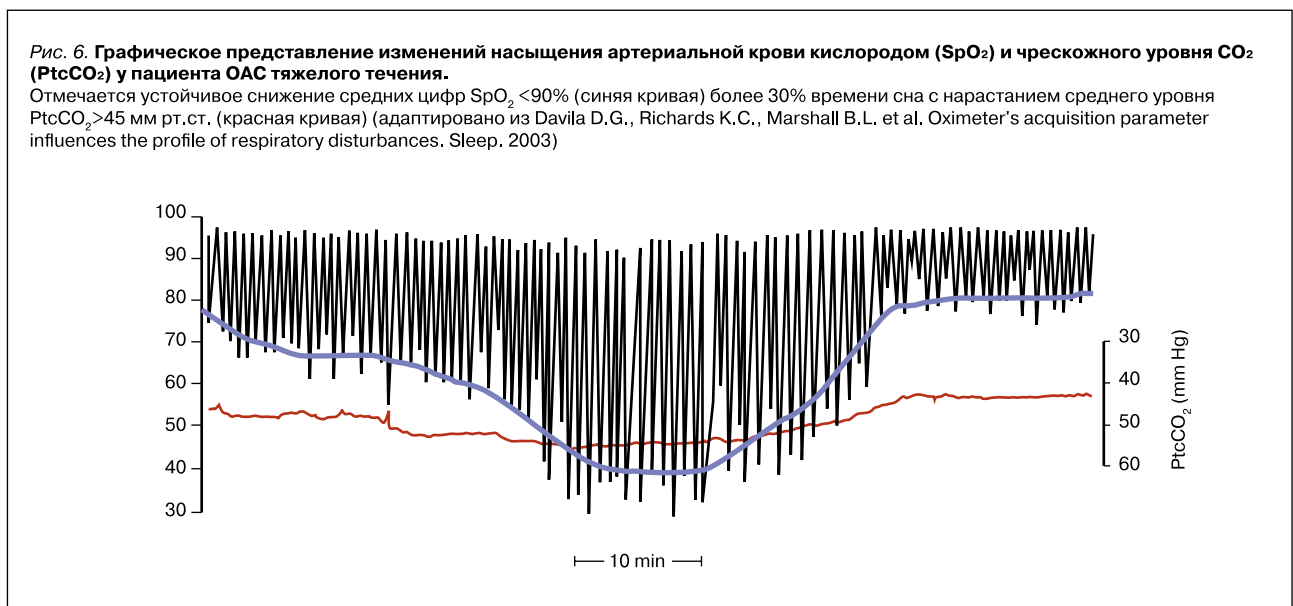
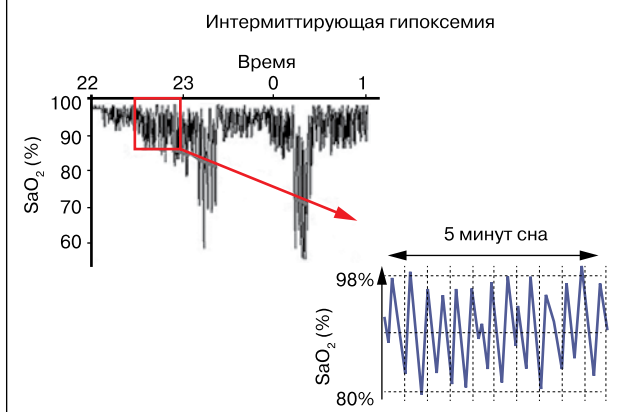


Рис. 7. Пример циклической десатурации у пациента ОАС тяжелого течения.

За короткий промежуток времени (5 мин) происходят резкие падения сатурации (80%) с быстрым возвратом показателя SpO₂ к нормальной величине. Собственные данные



Феномен циклической десатурации с быстрой реоксигенацией (рис. 7), известный как интермиттирующая гипоксемия, инициирует каскад механизмов повреждения эндотелия сосудов [46].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. БЛОК 2

Обструктивное апноэ сна:

- Обструктивное апноэ сна диагностируется у 10% взрослых.
- Распространенность ОАС растет в группе мужчин среднего возраста и у лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания и метаболические расстройства (до 50%).
- Существует двунаправленная связь между ОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- Причиной развития ОАС являются коллапсы гортанно-глоточной зоны вследствие анатомических особенностей и нейрогенных влияний. Метаболические расстройства (ожирение) и сердечно-сосудистые заболевания способствуют развитию ОАС.
- Установлена взаимосвязь между ОАС и АГ во время беременности и неблагоприятное влияние ОАС на плод и на развитие эклампсии.
- ОАС признается состоянием высокого сердечно-сосудистого риска.

4. РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА

4.1. Эпидемиология

Наличие причинно-следственной связи между обструктивным апноэ сна (ОАС) и АГ не вызывает сомнения [47]. В многочисленных исследованиях наличие апноэ/гипопноэ являлось независимым предиктором развития АГ, причем степень тяжести ОАС

коррелировала с уровнем АД с исключением влияния таких конфаундеров, как возраст, ожирение, пол и т.д. [48, 49]. Так, в исследовании WSCS (Wisconsin Sleep Cohort Study) при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) 15 соб./ч относительный риск развития АГ в течение 4 лет составил 2,89 в сравнении с ИАГ 0, также получена корреляционная связь между степенью тяжести ОАС и распространенностью АГ [48]. В исследовании Sleep Heart Health Study (6132 пациента) риск развития АГ увеличивался почти в 1,5 раза при наличии ОАС тяжелой степени [50].

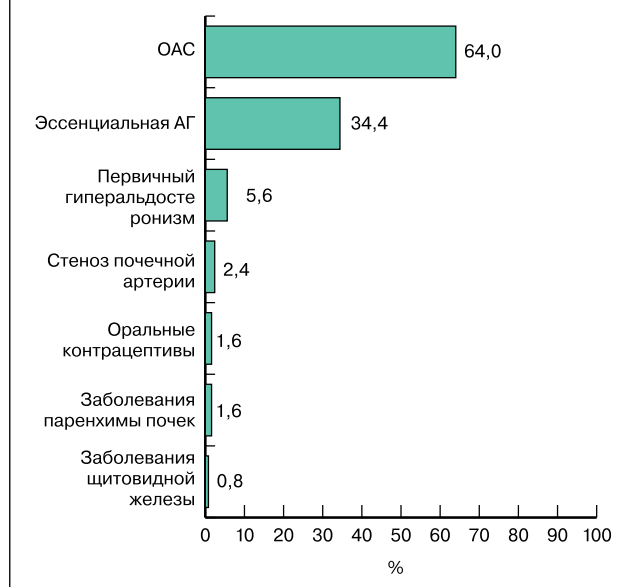
В настоящее время ОАС признается как наиболее частая причина развития резистентной АГ. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии тесной связи между ОАС и неконтролируемой АГ: при повышении степени нарушений дыхания во время сна снижается вероятность достижения целевых уровней АД, несмотря на увеличение количества принимаемых антигипертензивных препаратов [51–56].

Доля пациентов с ОАС среди больных резистентной АГ, по данным различных исследований, достигает 64–83%. Впервые данная ассоциация была показана в работе Logan et al. (2001) среди больных с ожирением и истинно резистентной к терапии АГ, находившихся под наблюдением в университетской гипертензиологической клинике, 82,3% имели ОАС [57].

В работе R.P. Pedrosa et al. (2011) впервые была предпринята попытка комплексного обследования основных вторичных причин АГ у пациентов с РАГ и сравнения результатов двух центров при одинаковом дизайне исследования. После исключения пациентов с плохой приверженностью к терапии в исследование было включено 125 пациентов. Лабораторно-инструментальное обследование включало определение альдостерона и ренина плазмы, тесты на выявление первичного гиперальдостеронизма, определение функции щитовидной железы, методы визуализации (МРТ, КТ, доплерография и т.д.), полисомнографическое исследование. В результате проведенного анализа показано, что до 64% резистентности при АГ было связано с ОАС (рис. 8) [58].

Не зафиксировано статистически значимых отличий между двумя центрами в распространенности основных причин резистентности АГ. 6,4% пациентов с ОАС также имели другие причины вторичной АГ: первичный гиперальдостеронизм, заболевания почек, гипотиреоз, стеноз почечной артерии. Это подтверждает необходимость углубленного обследования больных с РАГ. В результате проведенного многофакторного анализа были выделены независимые предикторы ОАС среди пациентов с РАГ: мужской пол, охват шеи более 40 см, храп, метаболический синдром, возраст более 50 лет, нарушение суточного профиля САД и ДАД с повышением в ночные часы, ожирение [58].

Рис. 8. Состояния, ассоциированные с резистентной АГ (адаптировано из Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011)



4.2. Патогенетические механизмы формирования резистентности АГ при ОАС

В настоящее время не вызывает сомнения, что ОАС влияет на АД посредством механизмов, связанных с нейрогуморальной регуляцией (симпто-адреналовая система, активация РААС). Доказано усугубление поражения органов-мишеней при АГ, ассоциированной с ОАС, ускорение процессов сосудистого повреждения и атерогенеза на фоне нарушения функции эндотелия, активации процессов воспаления и оксидативного стресса. ОАС может приводить как к формированию АГ, так и усугублению существующей артериальной гипертензии, а также к формированию синдрома резистентности к антигипертензивной терапии [59].

У здоровых людей во время фазы медленного сна (в норме 85% от общего времени сна) активность симпатической нервной системы снижается и нарастает тонус блуждающего нерва, в результате чего снижается АД (dippers), уменьшается ЧСС, замедляются процессы метаболизма. Во время фазы быстрого сна (в норме 15% от общего времени сна) наблюдается физиологическая активация СНС с колебаниями ЧСС и АД [60, 61].

Пациенты с ОАС демонстрируют непрерывные значительные колебания гемодинамических параметров в течение ночи. АД, ЧСС, сердечный выброс постоянно флюктуируют из-за повторяющихся респираторных событий и частых изменений в цикле «сон–бодрствование» (корковые микропробуждения). АД падает во время старта каждого эпизода апноэ, затем постепенно растет с пиковыми значениями в момент возобновления дыхания (восстановления проходимости дыхатель-

ных путей – микроактивация коры). АД может увеличиваться от 15 до 80 мм рт.ст. во время кортикального микропробуждения [62]. Эти колебания АД происходят под действием следующих механизмов, которые являются основой патогенеза ОАС: десатурация, гиперкапния, увеличение респираторного усилия с ростом отрицательного внутригрудного давления и микропробуждение в конце апноэ. Постоянное повторение этих стимулов каждую ночь приводят к функциональным изменениям в сердечно-сосудистой системе и структурному ремоделированию органов.

4.2.1. Гиперактивность симпатической нервной системы

Активация симпатической нервной системы (СНС) часто рассматривается как основной механизм повышения АД у пациентов с ОАС. Все патогенетические механизмы ОАС, особенно гипоксемические, гиперкапнические реакции, циклы гипоксемии/реоксигенации, провоцируемые эпизодами апноэ, повышают активность СНС. Хроническое повышение симпатической нервной активности ассоциировано с появлением, развитием и усугублением АГ у пациентов с ОАС [63].

К основным патогенетическим звеньям дисбаланса автономной нервной системы и активации СНС относят следующие:

- Во время эпизодов обструктивного апноэ происходит падение ударного объема (из-за повышения отрицательного внутригрудного давления), в результате которого снижается активация барорецепторов синокаротидной зоны, что приводит к активации сосудодвигательного центра, в результате увеличивается симпатическая импульсация. Кроме того, происходит прямое повреждение барорефлекторной зоны под воздействием циклов гипоксии/реоксигенации. Нарушение чувствительности барорефлекса к гипотензивным стимулам является постоянной детерминантой при ОАС и восстанавливается при длительной CPAP терапии.

- Гипоксия и в меньшей степени гиперкапния стимулируют центральные (продолговатый мозг) и периферические (аорта, синокаротидная зона) хеморецепторы. Повышенная импульсация от хеморецепторов возбуждает сосудодвигательный центр, в результате повышается симпатическая активность и снижается парасимпатическая (повышение АД и ЧСС). Показано, что тоническая активность хеморецепторов играет важную роль в развитии системной гипертензии у пациентов с ОАС.

- Уменьшается ингибирование центральной симпатической активности вследствие прекращения растяжения легочных рецепторов на вдохе (пульмональный барорефлекс).

- Фрагментация сна (микропробуждения с корковой активацией) напрямую увеличивает симпа-

тическую нервную импульсацию и снижает активность блуждающего нерва [62–64].

Особая роль в патогенезе вегетативных нарушений придается уменьшению чувствительности барорефлекса и повышению хеморецепторной импульсации, что напрямую приводит к повышению активности симпатических нервов в артериях, сердце и почках [62]. Как результат перечисленных процессов, мы наблюдаем постоянную флюктуацию АД и ЧСС [64, 65].

Также показано, что вибрационное воздействие во время храпа может приводить к прямому повреждению сонных артерий с нарушением каротидной барорефлекторной функции и хеморецепторной стимуляции и потенциально способствовать структурным изменениям с ускорением атеросклеротического поражения [66, 67].

В многочисленных исследованиях показано, что адренергическая стимуляция у пациентов с ОАС продолжается и в дневное время. Пациенты с ОАС демонстрируют постоянное повышение тонуса симпатической нервной системы. Данный факт доказан путем изучения концентрации норадреналина, норэпинефрила и мышечной симпатической активности посредством микронейрографии (muscle sympathetic nerve activity – MSNA) в группе ОАС. Показано устойчивое повышение симпатической нервной активности во время бодрствования при нормальной сатурации [68–70]. Дисбаланс в вегетативной нервной системе с гиперактивацией СНС и снижением тонуса парасимпатического звена приводит к повышению ЧСС, снижению вариабельности сердечного ритма, повышению вариабельности АД, что является предикторами высокого сердечно-сосудистого риска. Симпатическая гиперактивация также оказывает прямое цитотоксическое действие, что проявляется повреждением кардиомиоцитов и проаритмогенными эффектами. Кроме того, ренальная симпатическая активация стимулирует выработку ренина в почках с запуском каскада РААС и повышением АД.

4.2.2. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Наличие взаимодействия обструктивного апноэ сна и активации РААС не вызывает сомнений, однако причинно-следственные связи до конца не выяснены. С одной стороны, ОАС приводит к активации РААС, и этот механизм лежит в основе резистентности АГ. С другой стороны, активация РААС с гипернатриемией и объемзависимыми механизмами приводит к задержке жидкости, в том числе в парафарингеальном сегменте, и усугублению дыхательных расстройств во время сна.

В недавнем метаанализе, посвященном изучению влияния ОАС на систему РААС, показано, что ОАС ассоциировано с повышением уровня ангио-

тензина II и альдостерона, особенно у пациентов с артериальной гипертензией, что подтверждает роль ОАС в развитии РАГ посредством активации нейрогуморальных систем [71]. Уровень ренина, по данным различных исследователей, в группе обструктивного апноэ сна либо не отличался от нормальных значений, либо был повышен и коррелировал со степенью тяжести ОАС [72–73].

Повышение уровня альдостерона как у пациентов с РАГ, так и в группе РАГ и ОАС подтверждается во многих исследованиях [74–77]. Впервые такая связь была отмечена в исследовании Calhoun et al., 2004, в котором обнаружена положительная корреляционная связь концентрации альдостерона в сыворотке крови с индексом апноэ-гипоапноэ у пациентов с резистентной АГ в отличие от контрольной группы и группы больных АГ с целевыми значениями АД на фоне приема комбинированной антигипертензивной терапии [74]. В исследовании Gonzaga et al. также подтверждена связь между распространенностью и тяжестью ОАС и уровнем альдостерона: ОАС часто встречается у пациентов с РАГ, и тяжесть ОАС намного выше у пациентов с повышенным уровнем альдостерона [76].

Продемонстрировано увеличение частоты ОАС среди пациентов с гиперальдостеронизмом (18%) в сравнении с контролем (8,8%). Доказано, что риск ОАС увеличивается в 1,8 раз у пациентов с гиперальдостеронизмом даже при исключении влияния таких факторов, как пол, возраст, ИМТ, диабет, ХСН, раса. Это позволяет предположить, что повышение уровня альдостерона может являться причиной как развития резистентной АГ, так и прогрессирования дыхательных расстройств во время сна [78].

В одном из последних исследований Xiao Ke et al., 2017, на большом фактическом материале (534 пациента с резистентной АГ, средний возраст 57 ± 11 лет, ИАГ $21,7 \pm 9,6$) с использованием современных статистических методов (однофакторный регрессионный и многофакторный линейный регрессионный анализ) с исключением потенциальных конфаундеров окончательно подтверждена связь повышения уровня альдостерона и ОАС. Объем шеи, концентрация альдостерона в плазме, уровень альдостерона в суточной моче положительно ассоциировались с ИАГ независимо от таких факторов, как возраст, мужской пол, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, активность ренина плазмы [79].

Несомненно, связь между ОАС и РАГ двусторонняя, двусторонняя. Ожирение и повышение альдостерона наиболее важные посредники (медиаторы) при этих состояниях.

С одной стороны, задержка натрия и жидкости – один из ведущих механизмов резистентности к терапии при АГ. Высокосолевая диета, гипернатриемия на фоне повышения альдостерона могут

дополнительно приводить к увеличению количества межтканевой жидкости, в том числе и в верхних дыхательных путях. Задержка жидкости и ее перераспределение в горизонтальном положении из нижних конечностей к верхней части тела во время сна приводят к развитию отека тканей окологлоточного пространства, что предрасполагает к обструкции ВДП и развитию ОАС [54].

С другой стороны, повторяющиеся эпизоды гипоксемии активируют РААС с увеличением уровня альдостерона, что также может приводить к гипернатриемии и задержке жидкости [16, 80, 81]. Таким образом, патогенетический круг замыкается.

Ночное перераспределение жидкости из нижней части туловища с накоплением в области верхних дыхательных путей со снижением проходимости может играть значительную роль в патофизиологических механизмах у пациентов с РАГ и ОАС [82].

Объем шеи в дневное время точно не отражает ночные размеры верхних дыхательных путей. Кроме того, показано, что у пациентов с РАГ наблюдается большее перераспределение жидкости и большее сужение орофарингеальной области в ночные часы в сравнении с группой контролируемой АГ [83].

Исходя из вышеизложенного, не вызывает сомнения необходимость комплексного подхода к терапии описываемых расстройств: восстановление проходимости дыхательных путей, снижение веса, адекватная антигипертензивная терапия, воздействие на гиперволемию.

4.2.3. Нарушение механики дыхания: роль отрицательного внутригрудного давления

Правый желудочек. Безуспешные инспираторные усилия в момент обструкции ВДП приводят к нарастанию отрицательного внутригрудного давления (ВГД), что сопровождается увеличением венозного возврата к правому желудочку (ПЖ), увеличивая преднагрузку. Постнагрузка ПЖ также увеличена в условиях апноэ-индуцированной гипоксической пульмональной вазоконстрикции [84].

Левый желудочек. В условиях объемной перегрузки ПЖ происходит смещение межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка (ЛЖ) во время диастолы, что уменьшает его объем. Отрицательное ВГД во время апноэ сна способно достигать величины 65 мм рт.ст. Кроме того, диастолическое наполнение ЛЖ уменьшается из-за нарушения его релаксации на фоне отрицательного ВГД. В результате увеличения разницы между экстракардиальным (отрицательное ВГД) и интракардиальным давлением растет трансмуральное давление ЛЖ, его конечно-систолический размер. Все вышеописанные механизмы вместе с периферической вазоконстрикцией приводят к

увеличению постнагрузки ЛЖ. Пропорционально негативному ВГД во время обструктивных эпизодов комбинация сниженной преднагрузки и повышенной постнагрузки ЛЖ приводят к уменьшению ударного объема и фракции выброса левого желудочка. Вышеописанные гемодинамические нарушения в совокупности с изменениями ЛЖ, характерными для тяжелой АГ (гипертрофия, диастолическая дисфункция), предрасполагают к быстрому развитию сердечной недостаточности и нарушений ритма [85].

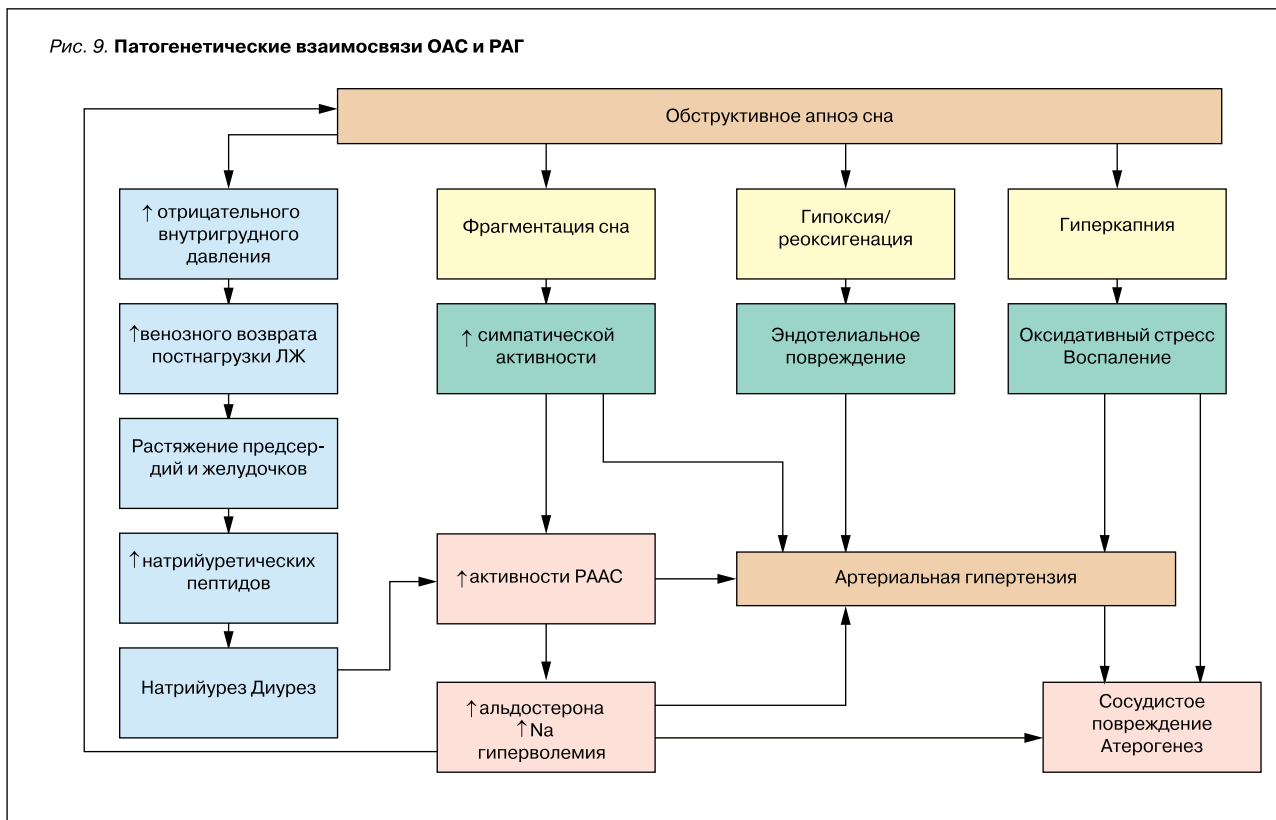
Колебания интраторакального давления во время эпизодов апноэ создают трансмуральный градиент в предсердиях и желудочках, приводя к их растяжению. Предсердный натрийуретический пептид (ANP) и В-тип натрийуретического пептида (BNP) секретируются в ответ на растяжение предсердий и желудочков. Основные эффекты натрийуретических пептидов связаны с воздействием на почки: расширение афферентной артериолы и сужение эфферентной артериолы с повышением внутрисердечного давления и скорости фильтрации; снижение реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце; ингибирование секреции ренина; снижение секреции альдостерона. Было отмечено повышение уровней натрийуретических пептидов, активация диуреза и натрийуреза у пациентов с ОАС. Уровень BNP у больных с нелеченным ОАС был повышен на 250%, особенно в ночные часы, и значительно снижался на фоне СРАР-терапии. Также отмечено повышение отношения натрий/креатинин в моче пациентов с ОАС в ночные часы. Поэтому пациенты часто жалуются на учащение мочеиспускания в ночной период [86, 87]. Снижение объема циркулирующей жидкости из-за усиления ночного диуреза, в свою очередь, стимулирует СНС и РААС (рис. 9).

4.2.4. Оксидативный стресс, системное воспаление и дисфункция эндотелия

Основной характеристикой ОАС являются интермиттирующие циклы гипоксии-реоксигенации, которые сходны с процессами ишемии/реперфузии при коронарной недостаточности по способности стимулировать образование активных форм кислорода (ROS — reactive oxygen species) и вызывать процессы оксидативного повреждения [88–90].

ROS, помимо прямого цитотоксического действия, запускают каскад воспалительных реакций. Гипоксия может также активировать ядерные транскрипционные факторы, включая ядерный фактор κВ (NF-κB), который стимулирует выработку провоспалительных медиаторов и связанных цитокинов (фактор некроза опухолей альфа — TNF-α, интерлейкин-8 — IL-8). TNF-α принадлежит важная роль в воспалительном каскаде — экс-

Рис. 9. Патогенетические взаимосвязи ОАС и РАГ



прессия адгезивных молекул (молекула межклеточной адгезии – ICAM-1), которые потенцируют адгезию лейкоцитов к эндотелию, вызывая эндотелиальное повреждение. Активированные лейкоциты вырабатывают большое количество провоспалительных, адгезивных субстанций (ROS, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии), которые приводят к формированию эндотелиальной дисфункции (нарушению эндотелийзависимой вазодилатации) с дальнейшим прогрессированием сосудистого повреждения и атерогенеза [91]. Гипоксические стимулы также стимулируют выработку эндотелина, циклические изменения уровня эндотелина во время интермиттирующей гипоксии в ночные часы ведут к развитию гипертензии [90, 92, 93].

В многочисленных исследованиях подтверждена связь воспалительных и оксидативных реакций, эндотелиальной дисфункции со степенью тяжести ОАС и коррекция этих изменений на фоне СРАР-терапии, что подтверждает ведущую роль гипоксии в оксидативном и воспалительном каскаде и сосудистом повреждении [89, 94–102].

У пациентов с РАГ и ОАС на фоне активации процессов оксидативного стресса и воспаления эндотелиальной дисфункции ускоряются процессы сосудистого повреждения с увеличением жесткости сосудистой стенки, ранним развитием атеросклеротического процесса, что ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [103–105].

4.2.5. Хроническая болезнь почек, ОАС и РАГ-механизмы взаимного влияния

Наличие связи между ОАС и хронической болезнью почек (ХБП) не вызывает сомнений и в последних работах подтверждает двунаправленный характер взаимосвязи этих патологических состояний [106].

С одной стороны, ХБП увеличивает риск ОАС, с другой стороны, ОАС ускоряет прогрессию ХБП. Общим взаимно усугубляющим механизмом является развитие резистентной АГ, которое характерно для обоих патологических состояний.

Показано, что до 50–70% больных с конечными стадиями ХБП (ESRD) имеют ОАС [107–109]. В ретроспективном когортном исследовании показано, что ОАС увеличивает риск развития ХБП в 1,94 раза и в 2,2 раза риск развития конечных стадий ХБП [110]. Также подтверждена корреляционная связь степени нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ) с ИАГ у пациентов со стабильной ХБП (СКФ <40 мл/мин) [111]. Многие исследования показывают связь альбуминурии как независимого фактора со степенью тяжести ОАС и коррекцию альбуминурии на фоне СРАР-терапии [112–114].

Почка – это основной эффекторный орган, регулирующий АД посредством активации РААС и симпатической активности, поддержания водно-солевого баланса. Поэтому артериальная гипертензия при ХБП – мультифакториальный феномен с частым формированием резистентности к анти-

гипертензивной терапии [115]. ХБП и ОАС также часто ассоциированы с артериальной гипертензией, и эти состояния имеют общие патофизиологические механизмы:

- объемзависимые механизмы: задержка жидкости — это один из основных механизмов резистентности АГ и усугубления ОАС у пациентов с ХБП;
- активация симпатической нервной при ОАС, с одной стороны, способствует формированию резистентной АГ, с другой — напрямую приводит к почечному повреждению и формированию ХБП;
- повышение уровня альдостерона — ключевой фактор взаимосвязи между ОАС и АГ, который приводит к прогрессированию ХБП.

Неконтролируемая АГ сама по себе является фактором риска формирования ХБП, а нарушение функции почек приводит к перегрузке объемом и усугублению ОАС.

Таким образом, в рутинной клинической практике необходимо проводить скрининг и наблюдение за функцией почек в динамике у пациентов с РАГ и ОАС, помимо лечения ОАС и коррекции антигипертензивной терапии целесообразно активное внедрение нефропротективных стратегий. Необходимы дальнейшие исследования данной трехсторонней связи, которые могут поставить новые цели в ведении пациентов с ОАС, РАГ и ХБП.

20

5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАГ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОАС

Подтверждены следующие **клинико-функциональные характеристики АГ у пациентов с ОАС**:

1. Высокая частота изолированной диастолической АГ [116–118].
2. Высокая вариабельность АД и снижение вариабельности сердечного ритма [119, 120].
3. Изменение циркадного ритма АД с увеличением количества пациентов, не снижающих или повышающих АД в пассивный период (non-dippers, night-peakers). Показано, что до 84% пациентов с легким и среднетяжелым ОАС имеют нарушенный циркадный ритм АД (non-dippers) [121–124].

При обнаружении вышеописанных изменений при анализе суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов с АГ необходимо предполагать наличие ОАС. Нарушение суточного профиля АД с повышением в ночной период является одним из механизмов, который может объяснить увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений [22]. Повышение ночного АД, так же как недостаточное снижение АД в пассивный период, являются независимыми прогностическими факторами с большей значимостью, чем среднесуточное АД [125]. Кроме того, показана связь повышения ночного АД с субклиническим поражением органов мишеней при АГ [126–128].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. БЛОК 3

РАГ и ОАС. Эпидемиология, патогенез, клинико-функциональные особенности АГ:

- ОАС — наиболее частая причина развития резистентной АГ. Доля пациентов с ОАС в популяции РАГ достигает 64–83%.
- Основные патогенетические механизмы формирования резистентности АГ при ОАС: гиперактивация СНС, активация РААС (повышение уровня альдостерона), нарушения центральной гемодинамики из-за колебаний внутригрудного давления, сосудистое повреждение.
- Нейрогуморальная активация при РАГ с гипернатриемией и гиперволемией усугубляют тяжесть ОАС из-за задержки жидкости в орофарингеальной области.
- Нейрогуморальная активация и гемодинамические нарушения при ОАС и РАГ приводят к ремоделированию с развитием гипертрофии ЛЖ и ПЖ, диастолической дисфункции и быстрому развитию сердечной недостаточности и нарушений ритма.
- ОАС характеризуются активацией оксидативного стресса, системного воспаления, быстрым развитием дисфункции эндотелия с ускорением процессов сосудистого повреждения, что приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки и раннему атеросклерозу.
- Клинико-функциональными характеристиками АГ при ОАС являются высокая частота изолированной диастолической АГ; высокая вариабельность АД со снижением вариабельности сердечного ритма; изменение суточного профиля АД с увеличением non-dippers и night-peakers.

6. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

6.1. Клинические симптомы ОАС

В реальной клинической практике интернисты очень редко рассматривают ОАС как причину резистентности к проводимой антигипертензивной терапии. По данным различных исследователей, доля пациентов с недиагностированной ОАС при резистентной АГ достигает 90% [29, 57, 79, 129].

Именно поэтому в алгоритм диагностики резистентной АГ необходимо включать опросники для первичной диагностики ОАС и при подозрении на наличие дыхательных расстройств во время сна назначать необходимые инструментальные исследования.

В клинических рекомендациях Европейского респираторного общества и Европейского

общества по изучению артериальной гипертензии «Сочетание обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензии» 2013 г. сформулированы следующие признаки, позволяющие предположить наличие ОАС у пациента с АГ [130].

Клинические симптомы, характеристики и объективные данные, позволяющие с высокой вероятностью предположить ОАС (адаптировано из Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. ERS / ESH Task Force Report. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. Eur. Respir. J. 2013)

Клинические симптомы, связанные с ОАС:

Ночные:

- эпизоды апноэ, засвидетельствованные очевидцами;
- частый и громкий прерывающийся храп;
- сухость во рту;
- жажда по ночам;
- никтурия;
- удушье и дискомфорт при дыхании по ночам;
- прерывистый сон;
- потливость и заложенность носа, в основном по ночам;
- семейный анамнез ночного храпа и апноэ сна.

Дневные:

- повышенная дневная сонливость;
- дневная усталость;
- нарушение концентрации внимания;
- плохая переносимость монотонной работы;
- боль в горле по утрам;
- головная боль, в основном по утрам.

Частые клинические признаки:

- мужской пол;
- женщины постменопаузального возраста;
- избыточная масса тела, в основном центральное ожирение;
- сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ИБС, инсульт, ХСН);
- особенности верхних дыхательных путей (увеличение глоточных миндалин и язычка, аденоиды, макроглоссия, III стадия по классификации Фридмана);
- ретрогнатия.

Патология сердечно-сосудистой системы:

- рефрактерная АГ (вероятность ОАС 50–80% и выше);
- АГ, сохраняющаяся в ночное время (non dippers);
- гипертрофия ЛЖ;
- генерализованный атеросклероз;
- ночная бради и тахикардия, синоаурикулярная и атриовентрикулярная блокады во время сна, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия во время сна, фибрилляция предсердий, пароксизмальная фибрилляция предсердий в ночное время;
- метаболические нарушения (ожирение, нарушение углеводного обмена).

6.2. Диагностика обструктивного апноэ сна у пациентов АГ

Диагноз обструктивного апноэ сна основан на сочетании симптомов, клинических данных и параметров сна и дыхания в течение ночи. Нарушения дыхания во время ночного сна подробно описаны в международных клинических рекомендациях [131].

При оценке клинических проявлений ОАС в повседневной практике у пациентов АГ можно использовать специальные вопросники. Принято выделять клинические симптомы и маркеры заболевания, которые для удобства клинической верификации оценивают в баллах (шкала STOP BANG) (табл. 7).

Низкий риск верификации обструктивного апноэ сна соответствует уровню 0–2 балла; средний риск – уровню 3–4 балла; высокий риск – уровню 5–8 баллов. Все пациенты АГ, имеющие средний и высокий риск верификации ОАС, должны быть подвергнуты специализированной аппаратной диагностике в амбулаторных или стационарных условиях [132].

Для верификации заболевания ОАС (уровень ИАГ >5 соб./ч) шкала STOP BANG имеет чувствительность 65,6% и специфичность 60%, в то время как для среднетяжелого течения ОАС (ИАГ >15 соб./ч) чувствительность 74% и специфичность 53%, а для тяжелого течения ОАС (ИАГ >30 соб./ч) чувствительность 80% и специфичность 49%.

Таблица 7. Клинические симптомы и маркеры обструктивного апноэ сна (шкала STOP BANG)

Клинические симптомы (жалобы)	Балл	Клинические маркеры (признаки)	Балл
Есть ли у вас громкий храп? (настолько громкий, что его слышно через закрытую дверь или храп раздражает окружающих)	ДА=1. НЕТ=0	Индекс массы тела (ИМТ) выше 28 кг/м ²	ДА=1. НЕТ=0
Часто ли вы испытываете усталость, слабость, сонливость в дневное время? (например, при вождении автомобиля или чтении)	ДА=1. НЕТ=0	Возраст старше 50 лет	ДА=1. НЕТ=0
Имеются ли у вас во сне дыхательные паузы, перехватывания дыхания или удушье?	ДА=1. НЕТ=0	Охват шеи (муж. >43 см; жен. >41 см)	ДА=1. НЕТ=0
Повышается ли у вас артериальное давление или вы принимаете антигипертензивную терапию?	ДА=1. НЕТ=0	Мужской пол	ДА=1. НЕТ=0

Для оценки выраженности дневной сонливости применяют шкалу Epworth (табл. 8).

Таблица 8. Шкала сонливости Epworth

Когда сижу и читаю	0	1	2	3
Когда смотрю телевизор	0	1	2	3
Когда сижу и не произвожу никаких активных действий в общественном месте (например, в театре, на собрании)	0	1	2	3
Когда еду в машине в качестве пассажира в течение часа без остановки	0	1	2	3
Когда лежу днем и отдыхаю, если позволяют обстоятельства	0	1	2	3
Когда сижу и с кем-то разговариваю	0	1	2	3
Когда спокойно сижу после обеда (без алкоголя)	0	1	2	3
В машине за рулем, если она на несколько минут остановилась	0	1	2	3

- 0 – никогда бы не заснул/не задремал.
1 – очень небольшая вероятность заснуть или задремать.
2 – вероятно засну или задремлю.
3 – большая вероятность заснуть или задремать.

Интерпретация: норма 0–7; легкая сонливость 8–11; умеренная сонливость 12–15; тяжелая сонливость 16–24.

6.3. Аппаратная диагностика обструктивного апноэ сна у пациентов с АГ

Методы диагностики ОАС включают полисомнографию (1-й и 2-й уровни), полиграфию (3-й уровень) и устройства с ограниченным числом каналов (4-й уровень) (табл. 9).

Использование уровня 1 подразумевает наиболее высокую точность диагностики с возможностью дифференцировать эпизоды обструктивного апноэ от центрального апноэ и эпизодов периодического дыхания. При этом требуются специальные помещения и высокая квалификация медицинского персонала, связанная с интерпретацией данных ЭЭГ. При использовании уровня 2 требования к специально оборудованным помещениям отсутствуют. Относительно высокая стоимость исследований и дополнительные требования к уровню квалификации персонала делают нецелесообразным стартовое использование этих уровней. Предварительная оценка клинических маркеров ОАС, возможно, с дополнительной информацией о нарушении суточного ритма АД у больных РАГ по данным СМАД, позволяют с успехом использовать анкетирование и скрининг 4 уровня (рис. 10).

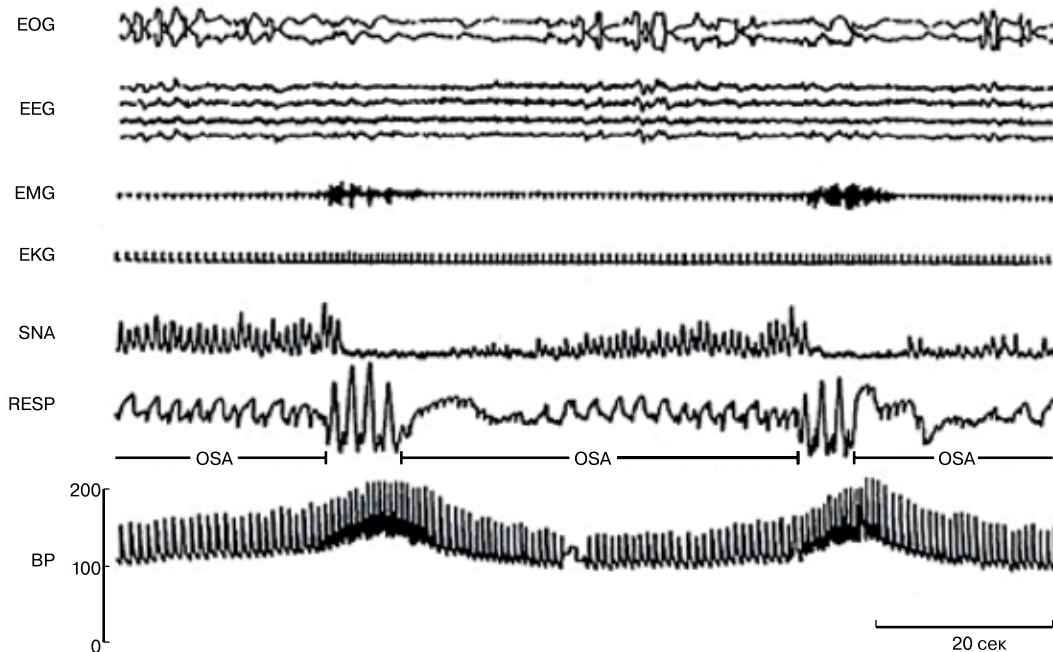
Клиническое применение диагностического алгоритма возможно выполнить в стационар-

Таблица 9. Аппаратные методы диагностики обструктивного апноэ сна

Уровни мониторинга сна пациента	Метод, тип мониторингового устройства, условия мониторинга	Измеряемые параметры
Уровень 1	Полисомнография, многофункциональное оборудование для использования в стационарных условиях	Стандартизованная полисомнографическая запись (ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ или ЧСС, воздушный поток, 2 респираторных усилия, SpO2). Дополнительные параметры записи (АД, эзофагальное давление, PtCO2 (чрескожное), видеонаблюдение моторной активности). Исследование выполняется в стационарных условиях под контролем медицинского персонала
Уровень 2	Полисомнография, портативное оборудование для использования в домашних и стационарных условиях	Стандартизованная полисомнографическая запись (ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ или ЧСС, воздушный поток, 2 респираторных усилия, SpO2). Исследование выполняется в амбулаторных или стационарных условиях без дополнительного контроля со стороны медицинского персонала
Уровень 3	Полиграфия, портативное оборудование с ограниченным числом каналов регистрации для использования в домашних и стационарных условиях	Полиграфическая запись (≥ 4 каналов записи, включая ЧСС или ЭМГ, воздушный поток и респираторное усилие или ≥ 2 каналов респираторных усилий, SpO2). Исследование выполняется в амбулаторных или стационарных условиях без дополнительного контроля со стороны медицинского персонала
Уровень 4	Скрининг, портативное оборудование с минимальным числом каналов регистрации для использования в домашних и стационарных условиях	Простая регистрационная запись (1–2 канала записи, включая воздушный поток и SpO2). Исследование выполняется в амбулаторных или стационарных условиях без дополнительного контроля со стороны медицинского персонала

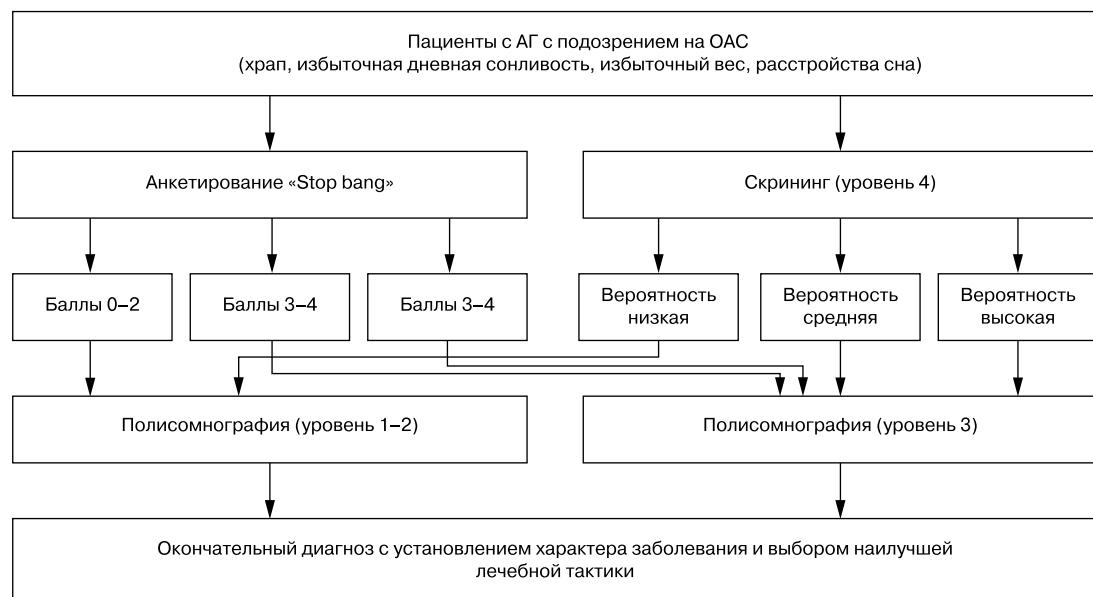
Рис. 10. Полисомнографическая регистрация повышения мышечной активности и симпатической активации (стрелки) с повышением артериального давления в период сна у пациента ОАС тяжелого течения.

Обозначения: EOG – окулограмма; EEG – энцефалограмма; EMG – миограмма; EKG – кардиограмма; SNA – активность симпатической системы; RESP – дыхательный рисунок; BP – график артериального давления; OSA – явления апноэ сна (адаптировано из Fletcher E.C. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. Sleep. 2003) sleep-disordered breathing: a comprehensive review. SleepMedRev. 2008)



23

Рис. 11. Схематическое изображение алгоритма диагностики обструктивного апноэ сна с использованием вопросников и оборудования для скрининговой, полиграфической и полисомнографической регистрации (адаптировано из Camargo S., Riedl M., Anteneodo C., Kurths J., Penzel T., Wessel N. Sleep apnea-hypopnea quantification by cardiovascular data analysis. PLoSOne. 2014)



ных и амбулаторных условиях, руководствуясь правилом предварительного отбора пациентов для диагностической процедуры (рис. 11) [133, 134].

**КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. БЛОК 4
Диагностика ОАС при РАГ:**

- Доля пациентов с недиагностированной ОАС при резистентной АГ достигает 90%.

- В алгоритм обследования при резистентной АГ необходимо включать опросники для первичной диагностики ОАС (шкала STOP BANG, шкала сонливости Epworth).
- При подозрении на ОАС (клинические маркеры, данные шкал) следует использовать аппаратные методы диагностики (полиграфия, полисомнография).

7. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАГ И ОАС

Лечение пациентов с резистентной АГ, ассоциированной с ОАС, должно быть комплексным и включать следующие позиции:

- **изменение образа жизни** (снижение массы тела, низкосолевая диета, ограничение алкоголя, аэробные физические нагрузки);
- **антигипертензивную терапию;**
- немедикаментозные методы лечения, направленные на восстановление проходимости дыхательных путей (CPAP-терапия, позиционное лечение, хирургическая коррекция верхних дыхательных путей, внутриротовые аппликаторы) [59].

7.1. Изменение образа жизни

Снижение массы тела. Несмотря на то что связь ОАС и АГ с ожирением очевидна, существует лишь ограниченное количество клинических исследований, подтверждающих влияние снижения массы тела на течение РАГ при ОАС и уменьшение степени тяжести дыхательных расстройств. В отдельных небольших исследованиях показано, что снижение массы тела на фоне различных вмешательств (диеты, лекарственной терапии, хирургических методов) приводило к уменьшению степени тяжести ОАС [135–137].

В работе С. Maki-Nunes et al. (2015) продемонстрировано, что редукция веса приводит к улучшению периферического и центрального хеморефлекса, тяжести ОАС и АД [138].

В недавнем рандомизированном исследовании сравнивались группы пациентов с редукцией веса, CPAP-терапией и комбинированным вмешательством. Терапия в течение 24 нед привела к максимальному снижению среднесуточного САД в группе комплексной терапии (-14,1 мм рт.ст.) в сравнении с монотерапией (-6,8 мм рт.ст. в группе снижения веса и -3,0 мм рт.ст. на фоне CPAP) [139].

Таким образом, только комбинация методов терапии (потеря веса и CPAP) способны значительно влиять на уровень АД.

Алкоголь. На фоне употребления алкоголя происходит снижение мышечного тонуса, в том числе верхних дыхательных путей, и подавляется реакция пробуждения во время эпизодов апноэ, что увеличивает степень тяжести ОАС. Кроме того,

значительное употребление алкоголя способствует повышению АД и формированию резистентности к проводимой терапии.

Физические нагрузки. Известно, что аэробные физические нагрузки приводят к снижению АД. Однако данные об эффективности физических тренировок у пациентов с ОАС крайне ограничены. Аэробные физические нагрузки должны входить в комплексную терапию пациентов с АГ и ОАС.

7.2. Антигипертензивная терапия при РАГ и ОАС

Так как неконтролируемая АГ является мощным предиктором сердечно-сосудистых осложнений, модификацию схем антигипертензивной терапии при РАГ, ассоциированной с ОАС, необходимо проводить максимально быстро и интенсивно, параллельно с подбором специфических методов терапии дыхательных расстройств и модификацией образа жизни.

7.2.1. Современные представления об антигипертензивной терапии при РАГ

В настоящее время не существует четких алгоритмированных подходов к подбору многокомпонентных схем антигипертензивной терапии при резистентной АГ. Первостепенное значение в этой ситуации имеет опыт врача, владение искусством комбинирования препаратов из основных и вспомогательных классов, индивидуализация терапии в соответствии с клиническим портретом пациента. Рекомендации по комбинированию препарата носят в основном эмпирический характер и основываются на сочетании лекарственных средств с различными механизмами действия. Наиболее рациональной с этой точки зрения является комбинация блокатора РААС (ИАПФ, АРА), блокатора кальциевых каналов (БКК) и тиазидного диуретика. Следующей ступенью является оптимизация диуретической терапии и добавление к схеме препаратов с другим механизмом действия – β-адреноблокаторов (β-АБ), α-адреноблокаторов (α-АБ), центральных симпатолитических средств (моксонидин, рилменидин).

Краеугольным камнем антигипертензивной терапии при РАГ является оптимизация диуретической терапии. Известно, что одной из частых причин резистентности АГ является объемная перегрузка в связи с избыточной концентрацией натрия. Эффекты гипернатриемии принято разделять на **прямые** (объемзависимые механизмы, повышение чувствительности сосудистой стенки к прессорным агентам, повышение симпатической активности) и **непрямые** (нивелирование АД-снижающих эффектов антигипертензивных препаратов).

Основными принципами диуретической терапии при подозрении на резистентность являются:

- назначение тиазидного или тиазидоподобного диуретика в адекватных дозах;
- смена класса диуретика в соответствии с СКФ;
- назначение антагонистов альдостерона [1, 8, 11].

Как было сказано выше, АГ не может считаться резистентной, если в схему терапии не входит диуретик в адекватной дозе. При сохранении резистентности к терапии АГ на фоне многокомпонентной схемы терапии целесообразным считается включение в схему антагонистов минералокортикоидных рецепторов. При исключении первичного гиперальдостеронизма как причины резистентной АГ хороший ответ на антагонисты альдостерона объясняется наличием вторичного гиперальдостеронизма либо феноменом «ускользания» секреции альдостерона от раннего эффекта блокаторов РААС. Эффективность назначения верошпирона при резистентной АГ продемонстрирована в различных исследованиях. В работе F. Sousa et al. (2010) показано снижение САД/ДАД на 16/9 мм рт.ст. с достижением целевых цифр АД на фоне назначения 25–50 мг спиронолактона [140]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов являются препаратами выбора для добавления к схеме терапии при РАГ с момента публикации результатов исследования PATHWAY-2 [141].

Таким образом, применение спиронолактона в дозе 25–50 мг в сутки следует считать необходимым компонентом терапии резистентной АГ.

7.2.2. Антигипертензивная терапия при РАГ, ассоциированной с ОАС

К сожалению, чрезвычайно мало работ, показывающих эффекты различных схем терапии при резистентной АГ в сочетании с ОАС. В предыдущих исследованиях в основном изучалась антигипертензивная эффективность различных препаратов в режиме монотерапии при контролируемой АГ.

Одна из старых работ Peltari et al. (1998), посвященная антигипертензивной терапии у больных ОАС, была озаглавлена следующим образом: «Незначительный эффект традиционной антигипертензивной терапии на ночное АД у больных с дыхательными расстройствами во время сна». В этой и последующей работах действительно было показано изменение эффектов препаратов основных классов, традиционно используемых в терапии АГ, у пациентов с ОАС [142]. Тем не менее основные принципы антигипертензивной терапии (АГТ) можно сформулировать исходя из особенностей патогенеза (патофизиологические механизмы резистентности) и клинико-функциональных характеристик АГ при ОАС [143].

β-Адреноблокаторы, α-адреноблокаторы

Несмотря на отсутствие исчерпывающих данных об использовании β-адреноблокаторов при РАГ, ассоциированной с ОАС, назначение этого класса препаратов

в комбинированных схемах оправдано исходя из их влияния на патогенетические механизмы АГ при ОАС (ингибирование симпатической активности и нормализация контроля автономной нервной системы).

Атенолол является наиболее исследованным β-адреноблокатором у пациентов с ОАС. Существуют относительные противопоказания к использованию неселективных β-адреноблокаторов (пропранолол), так как ранее было показано их отрицательное влияние на проходимость верхних дыхательных путей [122, 144].

В уже цитированной работе Peltari et al. (1998), в которой сравнивались различные режимы антигипертензивной терапии у больных ОАС, показано, что ДАД снизилось на 7 мм рт.ст. на фоне испрадина, на 6 мм рт.ст. на фоне ИАПФ спираприла, на 3 мм рт.ст. при приеме гидрохлортиазида и на 12 мм рт.ст. на терапии атенололом [142]. Также показано, что атенолол обладает преимуществом в сравнении с эквивалентными дозами амлодипина, эналаприла, лозартана по степени снижения офисного ДАД и ночного ДАД и САД [145].

В последней работе Ziegler et al. (2017) сравнивались два режима антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ОАС: небиволол с титрацией от 5 до 10 мг и гидрохлортиазид 12,5–25 мг в сутки. На фоне приема небиволола произошло снижение офисного АД -11/-8 мм рт.ст. для САД и ДАД соответственно, в группе гидрохлортиазида -3/-1 мм рт.ст. ($p < 0,01$), среднесуточное ДАД также значительно снижалось на фоне небиволола. В дополнении были продемонстрированы и другие положительные эффекты небиволола: восстановление чувствительности барорефлекса, повышение вариабельности сердечного ритма, уменьшение сосудистой жесткости. Гидрохлортиазид осуществлял отрицательное статистически значимое воздействие на эти параметры. Авторы объяснили отсутствие клинически значимого эффекта на фоне приема тиазидового диуретика тем фактом, что у пациентов с ОАС и АГ происходит увеличение секреции предсердного натрийуретического пептида и дополнительное назначение тиазидового диуретика патогенетически не оправдано [146]. Так как постоянная активация СНС играет доминирующую роль в гипертензии у пациентов с ОАС, блокада адренорецепторов может быть особенно эффективной для снижения АД, и патогенетически оправданным является использование другого класса препаратов для контроля автономной нервной системы – α-адреноблокаторов. Однако, несмотря на снижение апноэиндуцированной симпатической активности на фоне применения доксазозина (дигитальная апноэзависимая вазоконстрикция), ночное САД и ДАД лучше контролировалось при использовании эквивалентных доз эналаприла [147]. В исследованиях у пациентов без ОАС ранее был подтвержден сопоставимый анти-

гипертензивный эффект доксазозина и эналаприла при использовании в эквивалентных дозировках [148,149], что еще раз демонстрирует феномен инверсии антигипертензивной активности препаратов в условиях гипоксии, гиперкапнии и эпизодов десатурации/реоксигенации при ОАС.

Антагонисты РААС

Симпатическая стимуляция и натрийурез на фоне увеличения секреции натрийуретических пептидов при ОАС приводят к увеличению секреции ренина в почках. Однако данные об эффективности ИАПФ и БРА разноречивы, это соотносится с результатами некоторых исследований функционирования РААС при ОАС (низкий уровень ренина, высокий уровень ангиотензина II, гиперальдостеронизм). В одних работах показано преимущество ИАПФ (цилазаприл) и БРА [87, 150], в других преимущество препаратов других классов над блокаторами РААС [142, 145] либо сопоставимый антигипертензивный эффект [151–153].

При сравнении эффективности лозартана в группах пациентов с нелеченой АГ с ОАС и без дыхательных расстройств показана меньшая эффективность препарата у пациентов с ОАС, особенно в ночные и утренние часы. Также лозартан не оказывал влияния на уровень альдостерона в группе ОАС и значительно снижал его уровень в группе АГ без ОАС, что также подтверждает идею об изменении эффективности традиционных препаратов у больных АГ в сочетании с ОАС [154].

Существуют указания на ухудшение течения ОАС на фоне использования ИАПФ из-за нарушения проходимости верхних дыхательных путей. Описывается потенциальный механизм этого феномена: за счет повышения уровня брадикинина, который обладает провоспалительным и вазодилатирующим эффектами, может происходить потенцирование воспаления и накопления жидкости в верхних дыхательных путях. Причем данный феномен описан только для пациентов, у которых развивается кашель на фоне приема ИАПФ. Поэтому применение этих препаратов должно быть прекращено при развитии брадикининового кашля [87, 155].

Тем не менее необходимо принимать во внимание, что большинство пациентов РАГ и ОАС страдают метаболическим синдромом с нарушениями углеводного и липидного обменов, поэтому **блокада РААС с максимальными органопротективными эффектами и влиянием на прогноз является обязательным терапевтическим вмешательством.**

Диуретики

Тиазидовые диуретики (ТД) традиционно входят в схемы комбинированной терапии при РАГ, более того, наличие ТД наряду еще с двумя препаратами из других классов является критерием, определяющим наличие РАГ.

Подтверждено патогенетическое значение задержки натрия и гиперволемии не только при РАГ, но и при ОАС. С одной стороны, задержка жидкости — один из ведущих механизмов резистентной АГ. Во время сна перемещение жидкости из нижних конечностей приводит к перифарингеальному накоплению, сужению дыхательных путей и развитию ОАС [16, 80, 81].

С другой стороны, повторяющиеся эпизоды гипоксемии увеличивают активность РААС, что также ведет к увеличению натрия и задержке жидкости [16, 156].

Значительное уменьшение тяжести ОАС и снижение АД у пациентов с неконтролируемой АГ наблюдается после интенсификации диуретической терапии (увеличение дозы тиазидового диуретика метолазона и спиронолактона в два раза до 5 и 50 мг соответственно). Получена корреляционная зависимость между уменьшением ночных колебаний объема жидкости в нижних конечностях и снижением степени тяжести ОАС (уменьшение ИАГ) и объема шеи [157].

Однако при проведении сравнительных исследований антигипертензивных препаратов при ОАС тиазидовые диуретики показали меньший эффект в отношении снижения АД в сравнении с препаратами других классов [146, 142]. Меньшая чувствительность пациентов с ОАС к традиционной диуретической терапии объясняется повышением секреции натрийуретических пептидов в условиях перерастяжения камер сердца во время эпизодов апноэ с увеличением натрийуреза и диуреза. Пациенты с ОАС имеют собственную активную экскрецию натрия и осмотический диурез в ночные часы. Кроме того, **наращивание доз тиазидовых и петлевых диуретиков в условиях гипоксии и симпатической гиперактивации может привести к ухудшению метаболического статуса пациентов и проаритмогенным эффектам.**

Повышение уровня альдостерона и альдостерон-индуцированная задержка жидкости у пациентов с ОАС способна приводить к увеличению степени тяжести дыхательных расстройств и формированию резистентности АГ к проводимой терапии. Как известно, **терапия спиронолактоном предпочтительна для выведения натрия и жидкости у пациентов с ОАС и РАГ и способна уменьшить обструкцию дыхательных путей и снизить АД.**

В исследовании Lirui Yang et al. (2016) у пациентов с неконтролируемой АГ и ОАС на фоне приема антигипертензивных препаратов (ИАПФ, АРА, диуретики) присоединяли к терапии спиронолактон в дозе 20 мг с увеличением до 40 мг. Через 12 нед терапии индекс апноэ снизился с $20,4 \pm 17,2$ до $8,4 \pm 7,4$ ($p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой), индекс десатурации с $36,8 \pm 12,3$ до $16,0 \pm 6,0$ ($p < 0,05$), офисное АД, среднесуточные дневные и ночные показатели СМАД также значи-

тельно снизились в группе терапии спиронолактоном в сравнении с группой плацебо [158].

В исследовании Kasai et al. (2009) показано, что интенсификация терапии диуретиками у пациентов с РАГ и ОАС приводит к уменьшению ИАГ с $57,7 \pm 33,0$ до $48,5 \pm 2,2$. Обнаружена обратная корреляционная связь между уменьшением ночного объема жидкости в нижних конечностях с редукцией ИАГ ($r = -0,734$; $P < 0,001$) [157].

В недавнем метаанализе Khurshid et al. (2016), в котором изучались эффекты различных схем антигипертензивной терапии на степень тяжести ОАС, также показана более значительная динамика ИАГ на фоне использования схем с включением диуретиков, в том числе спиронолактона [159].

В работе Xiao Ke et al. (2017) на большом фактическом материале (543 пациента с РАГ, из которых 92,3% с ОАС, статистический анализ – многофакторный линейный регрессионный анализ с исключением потенциальных конфаундеров) показана связь степени тяжести ОАС с уровнем альдостерона. Кроме того, использование спиронолактона (не фуросемида и гидрохлортиазида) было связано с уменьшением индекса апноэ/гипопноэ независимо от таких факторов, как возраст, мужской пол, ИМТ, статус курения, активность ренина плазмы. Применение других препаратов-диуретиков, ИАПФ, БРА, антагонистов кальция не сопровождалось изменением степени тяжести дыхательных расстройств. Исследователи обратили внимание на экстремально низкую частоту использования спиронолактона в реальной клинической практике (около 15% пациентов с РАГ), что идет вразрез с рекомендациями по резистентной АГ [79].

Лишь в одной работе подтверждены эффекты другого антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона у пациентов с РАГ и ОАС: добавление препарата к схеме антигипертензивной терапии привело к значительной редукции тяжести ИГА, объема шеи, АД, показателей жесткости сосудистой стенки [160].

Таким образом, **оптимизация диуретической терапии с использованием комбинаций тиазидовый/петлевой диуретик + спиронолактон является основой терапии РАГ, особенно ассоциированной с ОАС.**

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция (АК) являются одним из пяти классов антигипертензивных препаратов, рекомендованных для лечения АГ как средство первого ряда. Этот класс препаратов часто входит в схемы комбинированной терапии при резистентной АГ.

Однако в настоящее время получены данные, что применение антагонистов кальция ассоциировано с нарушением сна среди пациентов с ОАС и АГ [161, 162].

В работе Fla'via B. Nerbassa et al. (2011) у 186 пациентов с РАГ и ОАС, которые получали антигипер-

тензивную терапию различными классами препаратов (ИАПФ, БРА, диуретики, β -блокаторы и БКК), исследовались следующие параметры: общее время сна, эффективность сна с помощью полисомнографии. 39 пациентов получали БКК (амлодипин $n=29$; лацидипин $n=2$; дилтиазем $n=8$; верапамил $n=4$). Только возраст ($p \leq 0,001$) и применение антагонистов кальция ($p=0,037$) были негативно и независимо связаны с общим временем сна. При одинаковом ИАГ и ИМТ пациенты на терапии БКК имели в среднем на 41 мин меньшую продолжительность сна (снижение на 10%) и ухудшение эффективности сна (находились большее время в фазе поверхностного сна), чем пациенты на терапии другими препаратами. В дополнение у пациентов на фоне терапии антагонистами кальция отмечалось в три раза больше время сна с сатурацией менее 90%, чем у пациентов других групп [161].

Авторы этого и других исследований делают следующий вывод: терапия АК негативно и независимо связана с короткой продолжительностью сна, со снижением его эффективности даже после коррекции на потенциальные конфаундеры, в том числе возраст с помощью многофакторный линейного регрессионного анализа. Другие антигипертензивные препараты не оказывали влияния на характеристики сна.

Существует несколько потенциальных механизмов, способных объяснить этот феномен:

- антагонисты кальция, подавляя гипоксическую вазоконстрикцию легочных сосудов, могут способствовать развитию гипоксии. Этот механизм был показан у пациентов с острой дыхательной недостаточностью на фоне терапии нифедипином [163];
- антагонисты кальция способны вызывать аккумуляцию жидкости в нижних конечностях в вертикальном положении за счет вазодилатации и активации капиллярной фильтрации в интерстиций. В ночные часы происходит перемещение жидкости из нижних конечностей в верхнюю половину туловища и легкие с отеком парафарингеальных тканей и усугублением ОАС.

Безусловно, для подтверждения полученных данных требуются дальнейшие исследования. У пациентов с РАГ антагонисты кальция традиционно входят в схемы антигипертензивной терапии. Однако мы должны понимать, что **у пациентов с ОАС увеличение дозировок БКК является нежелательным и необходимо отменять эти препараты при первых признаках аккумуляции жидкости в нижних конечностях.**

Принимая во внимание **клинико-функциональные характеристики АГ при ОАС**, целесообразно при назначении антигипертензивной терапии руководствоваться следующими принципами:

- использовать препараты с максимальной длительностью антигипертензивного эффекта для контроля АД в ночные часы;
- придерживаться принципов хронотерапии со смещением приема препаратов на вечернее время для улучшения контроля АД у пациентов с патологическим суточным профилем АД (non-dippers, nightpeakers);
- дополнительно назначать препараты короткой и средней длительности действия перед сном для предупреждения ночных подъемов АД;
- в качестве контроля эффекта антигипертензивной терапии необходимо использовать СМАД для оценки степени снижения АД в ночное время;
- использовать фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов для улучшения приверженности к терапии.

При подборе схем антигипертензивной терапии следует принимать во внимание необходимость влияния на циркадные ритмы АД у пациентов с ОАС, стремиться к нормализации суточного профиля АД с максимальным влиянием на снижение АД в пассивный период. Использование принципов хронотерапии позволит перенести пик действия препаратов в наиболее уязвимый период максимального повышения АД. Недавний мета-анализ показал, что каждое повышение ночного АД на 10 мм рт.ст. приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска на 15% даже после контроля дневного АД [164].

В исследовании Alexandros Kasiakogias et al. (2015) показано, что перемещение приема препаратов (группа вальсартана и группа вальсартан + амлодипин) на вечернее время у пациентов с ОАС сопровождалось большим снижением офисного АД, ночного САД и ДАД и увеличением количества пациентов с нормальным суточным профилем АД (dippers) с 24 до 34% при утреннем приеме и до 64% при вечернем приеме препаратов [165]. Вечерний прием антигипертензивных препаратов способен улучшить контроль АД в популяции пациентов с резистентной АГ [166].

При планировании хронотерапии необходимо учитывать продолжительность действия используемых препаратов. При подобранной схеме АГТ и недостаточном контроле АД в ночные часы целесообразно присоединение препаратов с небольшой продолжительностью действия на ночь [59].

СМАД более информативно в сравнении с офисным АД и самоконтролем АД (СКАД) в диагностике и оценке эффективности терапии АГ у пациентов с хронической интермиттирующей гипоксией, в том числе с ОАС [167].

Исследования эффектов антигипертензивной терапии у пациентов с ОАС имеют целый ряд ограничений: малая выборка пациентов, часто отсутствие группы сравнения, различная методология, одноцентровые исследования,

короткий период наблюдения. Исследований, посвященных изучению различных режимов АГТ при РАГ и ОАС, нет. В условиях отсутствия РКИ назначение АГТ должно происходить в соответствии с текущими рекомендациями по ведению АГ.

Однако получены данные о неэффективности, побочных действиях основных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с РАГ и ОАС, которые невозможно не учитывать.

С другой стороны, в группе РАГ и ОАС рассуждения о преимущественном препарате ошибочны, так как пациенты с РАГ должны как минимум находиться на трехкомпонентной антигипертензивной терапии с обязательным включением в схему диуретика. Поэтому в случае РАГ и ОАС мы можем рассуждать только об оптимизации схемы АГТ – раннее включение спиронолактона, β -блокаторов, хронотерапия и т.д.

Кроме того, грамотно назначенная комбинированная антигипертензивная терапия с учетом патогенетических и клинико-функциональных особенностей АГ при ОАС способна не только улучшить контроль АД, но и уменьшить степень тяжести дыхательных расстройств.

Необходимы хорошо спланированные, многоцентровые, на больших выборках пациентов, с длительным периодом наблюдения, рандомизированные клинические исследования для того, чтобы дать подтвержденные рекомендации [168].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. БЛОК 5 **Медикаментозная терапия РАГ и ОАС:**

- У пациентов с РАГ и ОАС следует проводить коррекцию образа жизни (снижение массы тела, низкосолевая диета, ограничение алкоголя, аэробные физические нагрузки).
- Получены данные о неэффективности, инверсии эффекта и побочных реакциях антигипертензивных препаратов при РАГ, ассоциированной с ОАС.
- Необходимо назначение комбинированной антигипертензивной терапии с обязательным включением в схемы диуретиков различных классов.
- Оптимизация диуретической терапии с использованием комбинаций тиазидовой/петлевой диуретик + спиронолактон является основой патогенетической терапии у пациентов с РАГ и ОАС.
- Грамотно назначенная АГТ способна не только стабилизировать АД, но и уменьшить степень тяжести ОАС. Показано уменьшение степени тяжести дыхательных расстройств при назначении комбинированных схем диуретической терапии с включением спиронолактона.
- Целесообразно раннее включение в схемы терапии β -адреноблокаторов как препаратов патогенетической терапии, показавших хороший антигипертензивный эффект в этой группе пациентов.

- У пациентов с ОАС и РАГ наращивание доз блокаторов кальциевых каналов является нежелательным, необходимо отменять препараты этого класса при первых признаках аккумуляции жидкости в нижних конечностях.
- Принципы антигипертензивной терапии при РАГ и ОАС: использовать препараты с максимальной продолжительностью действия для контроля АД в ночные часы; использовать хронотерапию; применять фиксированные комбинации для улучшения приверженности к терапии.

7.3. Ренальная денервация как метод преодоления резистентности при ОАС

В настоящее время в клинической практике используются два основных метода инвазивных нефармакологических вмешательств при РАГ – стимуляция барорецепторов каротидного синуса и денервация почек. Оба метода направлены на уменьшение симпатической гиперреактивности.

Радиочастотная абляция симпатических нервов почечных артерий до недавнего времени рассматривалась как наиболее эффективный метод нефармакологического вмешательства при РАГ. В европейских рекомендациях по ведению АГ 2013 г. делается вывод о хорошей антигипертензивной эффективности этого метода воздействия, органопротективных эффектах и наибольшей перспективности в сравнении с другими инвазивными процедурами [1]. Однако по результатам исследования SIMPLICITYHTM-3 через 6 мес после вмешательства не получено статистически значимых отличий в динамике САД в группе активного лечения в сравнении с контрольной.

Среди возможных причин полученных результатов обсуждаются особенности состава исследуемой популяции, в частности, различия в эффективности в зависимости от этнической принадлежности; нечеткое соблюдение требований к стабильности комбинированной антигипертензивной терапии; дефекты техники проведения процедуры [169]. В результате дополнительного анализа исследования SIMPLICITYHTM-3 получено статистически значимое снижение уровня САД и ДАД при выделении группы пациентов с РАГ, страдающих ОАС, в сравнении с пациентами, не имеющими дыхательных расстройств (САД $-17,0 \pm 22,4$ vs. $-6,3 \pm 26,1$ мм рт.ст., $p = 0,01$) [170].

Wilkowski et al. (2011) исследовали эффекты ренальной денервации на ограниченной когорте пациентов с РАГ и ОАС. Показано значительное снижение САД и ДАД ($-34/13/$ мм рт.ст., $p < 0,01$) и тенденция к снижению ИАГ (16,3 в исходе и 4,5 после терапии, $p < 0,059$) [171].

Недавний метаанализ также показал, что ренальная денервация ассоциирована со значительным

снижением ИАГ ($-9,61$ (95% ДИ 15,43–3,79), $p = 0,001$) через 6 мес после процедуры. Среди возможных механизмов снижения степени дыхательных расстройств обсуждаются уменьшение активации нейрогуморальных систем (СНС и РААС) со снижением реабсорбции натрия и гиперволемии с редукцией перифарингеального накопления жидкости [172].

Недавно представлены результаты последнего исследования SPYRAL HTN-OFF MED (2017) по изучению безопасности и эффективности снижения АД при использовании многоэлектродной системы ренальной денервации Symplicity Spyrat. В исследование были включены пациенты с неконтролируемой АГ, не принимавшие ранее антигипертензивных препаратов или прекратившие прием медикаментов минимум за 4 нед до рандомизации. Пациенты были рандомизированы на группы, одна из которых проходила ренальную денервацию основных почечных артерий и их ветвей, вторая – sham-процедуру (иммитация процедуры). Показатели офисного АД и СМАД после денервации показали статистически значимое снижение по сравнению с исходным уровнем, в то время как в контрольной группе значимой динамики не отмечалось [173, 174].

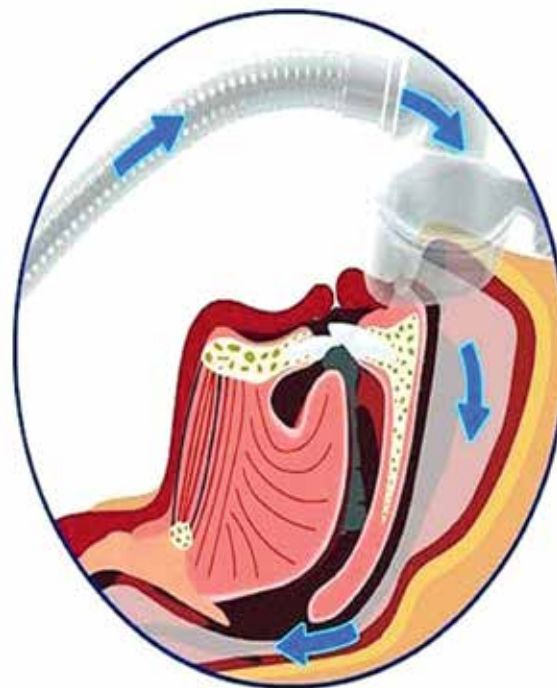
Для включения ренальной денервации в схемы ведения пациентов с РАГ и ОАС необходимо проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

7.4. Немедикаментозные методы лечения, направленные на восстановление проходимости дыхательных путей. CPAP-терапия

7.4.1. CPAP-терапия: методология, аппаратура

Патогенетической терапией для пациентов ОАС является вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) (от английского Continuous Positive Airway Pressure = CPAP) [175], по своей сути являющаяся вариантом неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) – методом искусственной вентиляции легких, при котором проведение воздуха в дыхательные пути осуществляется через естественные отверстия без использования дополнительных инвазивных инструментов (трубок, расширителей, держателей). Использование носовых или лицевых масок позволило с легкостью применять указанный метод у пациентов ОАС в стационарных и амбулаторных условиях. На сегодняшний день CPAP-терапию выделяют в отдельную категорию – респираторную поддержку, поскольку она способна устойчиво контролировать просвет ВДП без влияния на дыхательный рисунок пациента (не требует синхронизации

Рис. 12. Схематическое изображение механизма действия CPAP-терапии. Стабилизация давления ВДП на вдохе и выдохе устраняет возможность развития окклюзии дыхательных путей (апноэ сна) у пациента в ночной период времени. CPAP-терапия проводится через носовую маску в домашних условиях (адаптировано из Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet. 1981)



30

пациента с дыхательным оборудованием) [176] (рис. 12).

В успехе CPAP-терапии принципиальное значение имеют вопросы приверженности пациентов к этому виду лечения. Для преодоления низкого комплайенса и достижения необходимой эффективности необходимо учитывать ряд важных позиций:

1. Разъяснение пациентам механизмов действия CPAP-терапии и правил использования аппаратов (подробный инструктаж пациентов по использованию приборов, плотное прилегание маски во избежание утечек воздуха, регулярное использование прибора в ночное время – не менее 4 ч в ночь, не менее 6 ночей в неделю, контроль увлажнения воздушной смеси, поведение при прерывании процедуры в ночное время, регулярный контроль качества и эффективности процедур, правила обработки аксессуаров и замены фильтров).

2. Подбор маски. Для проведения CPAP-терапии используют носовые канюли, носовые и носоротовые маски с силиконовой прокладкой и регулируемой системой фиксации. Подбор маски должен проводиться квалифицированным персоналом с учетом лицевых анатомических размеров с использованием специальных лекал, состояния носового дыхания (при нарушении проходимости преимущество имеют носоротовые маски) и удобства пациента. Системы фиксации должны быть настроены с учетом минимизации утечек воздуха и максимального удобства для пациента.

3. Выбор аппарата для CPAP-терапии. В настоящее время практически не используются неавтоматизированные CPAP-аппараты. Современные устройства (autoCPAP) на основании регулярного измерения сопротивления воздушному потоку автоматически подбирают подаваемое давление на вдохе и выдохе в диапазоне от 5 до 20 см вод.ст. Современные устройства оснащены картами памяти, анализ которых при использовании соответствующих программ позволяет врачу оценивать эффективность CPAP-терапии по целому ряду параметров: уровню ИАГ каждую ночь, времени и регулярности использования прибора, утечке воздуха из-под маски, среднему подаваемому давлению на вдохе каждую ночь и за весь период наблюдения, эпизодам апноэ без обструкции (центральное апноэ или периодическое дыхание). Принципиально важным является возможность приборов поддерживать режимы плавного изменения давления между фазами дыхания (режимы A-flex, E-adapt и др.). Другими дополнительными факторами выбора приборов являются портативность, низкий вес, возможность использования при отсутствии сети, малозумность и цена.

4. Использование пробной терапии. Разумно использование пробной терапии в течение 5–7 дней после подбора аппарата и аксессуаров. Это позволяет объективно оценить эффективность терапии по уровню ИАГ, среднему давлению и утечкам, а также оценить приверженность пациента на основании удобства, времени и регулярности

использования аппарата. В ряде случаев может потребоваться дополнительный инструктаж или замена аппарата или аксессуаров.

7.4.2. Влияние CPAP на уровень АД

В многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность этого метода лечения в коррекции дыхательных расстройств и снижении АД. Показана различная степень снижения АД на фоне CPAP-терапии от минимальной до значительной. У некоторых пациентов редукция АД составляет более 10 мм рт.ст., другие демонстрируют отсутствие динамики или рост АД. Показано, что 25–30% пациентов, использующих CPAP-терапию более 4 ч в течение ночи, не имеют положительного эффекта в отношении АД.

Результаты исследований по антигипертензивной эффективности CPAP у пациентов с контролируемой АГ

Многочисленные исследования, включающие пациентов с ОАС, как страдающих АГ, так и нормотоников, продемонстрировали различные антигипертензивные эффекты CPAP-терапии. В частности, показано отсутствие влияния на АД CPAP-терапии у нормотензивных пациентов [177, 178]. Некоторые исследования демонстрируют отсутствие динамики АД при использовании CPAP у больных АГ в группе без клинической картины ОАС (отсутствие дневной сонливости) [179].

В когортах пациентов с контролируемой АГ антигипертензивный эффект CPAP-терапии был минимальным. Показано снижение среднего САД как в активный, так и в пассивный период в диапазоне 1,9–3,3 мм рт.ст. и ДАД 1,1–2,5 мм рт.ст., в среднем около 2 мм рт.ст. [180–182].

Недавний метаанализ 7 рандомизированных исследований продемонстрировал, что CPAP-терапия значительно снижает САД (около 2,32 мм рт.ст.) и ДАД (около 1,98 мм рт.ст.). Авторы отметили, что CPAP приводит к более значительному снижению САД ночью и что пациенты с неконтролируемой АГ получают больше преимуществ от лечения [183].

Метаанализ, включивший 31 РКИ, продемонстрировал снижение САД и ДАД на $2,2 \pm 0,7$ и $1,9 \pm 0,6$ мм рт.ст. в дневной период и на $3,8 \pm 0,8$ и $1,8 \pm 0,6$ мм рт.ст. в ночной период. Метарегрессионный анализ показал наличие связи между степенью тяжести ОАС (индекс апноэ-гипопноэ) и степенью снижения АД [184].

Основными предикторами ответа на CPAP являются хорошая приверженность к терапии [184, 185, 186, 188, 189], степень тяжести ОАС (высокий ИАГ) [187–189], наличие и тяжесть сонливости [184, 186] и высокий уровень исходного АД [184, 187].

Кратковременное прерывание CPAP-терапии у пациентов, длительно леченных с хорошей приверженностью к терапии, – идеальная модель для подтверждения эффектов CPAP. В работе E.I. Schwarzetal (2016) группа пациентов с отменой терапии сравнивалась с группой, продолжающей CPAP. Перерыв в терапии в течение 2 нед ассоциировался со статистически значимым увеличением САД и ДАД на 9,0 и 7, 8 мм рт.ст. соответственно при использовании самоконтроля АД в домашних условиях и на 5,4 и 5,0 мм рт.ст. при офисном измерении. Также показан рост экскреции катехоламинов с мочой, усугубление эндотелиальной дисфункции на фоне отмены CPAP [190].

Результаты исследований по антигипертензивной эффективности CPAP у пациентов с резистентной АГ

Единственная когорта пациентов, у которой польза от применения CPAP-терапии не вызывает сомнений, – это пациенты с неконтролируемой и резистентной АГ. Метаанализ 28 рандомизированных исследований показал, что пациенты с неконтролируемой АГ в исходе продемонстрировали более значительную редукцию АД на фоне CPAP даже после исключения влияния таких факторов, как степень тяжести ОАС и наличие дневной сонливости [187]. В табл. 10 приведены результаты исследований по применению CPAP-терапии у пациентов с ОАС и РАГ.

Таблица 10. Рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие эффект CPAP терапии на уровень АД у пациентов с ОАС и РАГ

Исследование	N	Возраст, лет	ИАГ, соб./ч	АД, мм рт.ст.	Длительность, нед	CPAP, ч	АД, эффект
Lozano et al. (2010)	75	59	52	СМАД	12	5.6	САД -6,8 ДАД -6,9
Pedrosa et al. (2013)	40	57	63	СМАД	24	6.2	САД -6,6 ДАД -4,5
Litvin et al. (2013)	44	55	38	офисное	3	5.1	САД -8,0 ДАД -7,6
Martinez Garcia et al. (2013)	210	56	34	СМАД	12	5.0	САД -4,7 ДАД -3,9
D'Olivera et al. (2014)	47	59	20	СМАД	8	4.5	САД -9,3
Muxfeldt et al. (2015)	117	60	44	СМАД	12	4.5	САД +1,2 ДАД +0,6

Примечание: ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование АД, CPAP – continuous positive airway pressure, САД систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

В работе Lozano et al. (2010) подтвержден эффект СРАР-терапии в группе пациентов тяжелой ОАС и РАГ. В группе комбинированной терапии (СРАР + антигипертензивная терапия) получено более значительное снижение ДАД в сравнении с группой медикаментозной терапии. Доля пациентов, не снижающих АД в ночной период, статистически значимо снизилась только в группе комбинированной терапии [191].

Исследование HIPARGO (рандомизированное многоцентровое открытое в параллельных группах) включало пациентов с среднетяжелой и тяжелой ОАС и РАГ. Также было произведено разделение на две группы: лекарственная терапия АГ и комбинированная (лекарственная терапия + СРАР). После 12 нед терапии более выраженное снижение АД (среднесуточные ДАД и среднее АД) отмечалось в группе комбинированного вмешательства. Произошло восстановление нормального циркадного ритма АД: доля пациентов, не снижающих АД в ночной период (non-dippers), снизилась на 10% в группе с использованием СРАР и увеличилась на 4,4% в группе лекарственной терапии. Показана положительная корреляционная связь между продолжительностью использования СРАР и антигипертензивным эффектом. Линейный регрессионный анализ показал дополнительное снижение АД на 1,3 мм рт.ст. при каждом дополнительном часе использования СРАР [192].

В работе Pedrosa et al. (2013) исследовалась эффективность СРАР у пациентов с РАГ, не имеющих до включения диагноз ОАС, в двух группах (изолированная лекарственная терапия АГ и лекарственная терапия + СРАР). Дневное, но не ночное САД и ДАД значительно снижались на фоне терапии СРАР в сравнении с контрольной группой. Также отмечалось увеличение доли пациентов, достигших целевого АД на фоне комбинированного вмешательства. Различий в динамике циркадного ритма АД показано не было [193].

В другом исследовании (Olivera et al.) – рандомизированное, двойное слепое исследование СРАР-терапии в сравнении с контрольной группой (имитация СРАР) у пациентов с ОАС средней степени тяжести и РАГ. Обе группы получали антигипертензивную терапию, которая не изменялась в процессе наблюдения. Получено большее снижение среднесуточного САД в группе СРАР, также значительно снизилось офисное АД. Однако не отмечено динамики циркадного ритма АД в обеих группах [194].

В работе Muxfeldt et al. (2015) отмечена лишь тенденция к снижению офисного и ночного САД в группе СРАР + антигипертензивная терапия в сравнении с изолированной медикаментозной терапией [195].

В недавнем метаанализе показано влияния СРАР на офисное АД у пациентов с РАГ: САД и ДАД снизились на 7,21 и 4,99 мм рт.ст. ($p < 0,001$) [196].

Таким образом, в клинических исследованиях по эффективности СРАР-терапии получены различные, подчас противоречивые данные. Это связано с целым рядом ограничений выполненных исследований, которые можно разделить на две категории:

1. Различные когорты пациентов, включенных в исследование (возраст, пол, ИМТ, степень АГ и адекватность антигипертензивной терапии, степень тяжести ОАС, коморбидный фон).

2. Методологические факторы – количество включенных пациентов, характер исследования многоцентровое или одноцентровое, наличие терапии, метод измерения АД (офисное измерение, СМАД), разница в продолжительности исследования, приверженность к СРАР терапии (длительность использования СРАР в течение ночи).

Обсуждаются следующие причины вариабельности ответа на СРАР:

1. Различия в степени тяжести ОАС и АГ.
2. Наличие или отсутствие дневной сонливости.
3. Различия в приверженности к СРАР терапии (продолжительность использования ночью должна быть как минимум 5 ч).
4. Различная чувствительность к девайсам, измеряющим АД (влияние СМАД на качество сна).
5. Сопутствующий прием антигипертензивных препаратов и изменения дозировок и схем терапии во время исследования (нивелирование эффектов СРАР).
6. Использование имитации СРАР в контрольной группе (sham СРАР) – нет данных о влиянии этого метода на АД.
7. Несовершенство методов измерения АД в ночной период.

При классическом суточном мониторинге АД в пассивный период производится измерение АД раз в 30 мин. Однако максимальное повышение АД у пациентов с ОАС происходит в период апноэ, которые наступают с разной периодичностью. В небольшом количестве исследованиях на малых выборках пациентов показано, что во время эпизодов апноэ у пациентов с тяжелой ОАС происходит драматическое повышение САД. К сожалению, СМАД не способно зарегистрировать эти флюктуации АД и отражать истинный средний уровень АД в ночной период у пациентов с ОАС. Необходимо внедрение новых методов измерения АД. Одним из таких методов является мониторинг при каждом ударе сердца (beat-to-beat), которое позволяет точно оценивать вариабельность АД. Недостатки метода: вариант инвазивного устройства мало применим к реальной клинической практике, а неинвазивные устройства имеют невысокую точность измерения АД из-за искажения пульсовой волны в периферических артериях. Для объективизации антигипертензивного эффекта лечения необходимо использование

МЕДОКСИМА

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ СИПАП/БИПАП-ТЕРАПИИ



RESMART AUTO GII
ВМС (Китай)

Недорогой автоматический прибор для СИПАП-терапии



EcoStar Auto
Sefam (Франция)

Миниатюрный (всего 750 г.) автоматический прибор для СИПАП-терапии



Dream Star Auto
Evolve
Sefam (Франция)

Интеллектуальный автоматический прибор для СИПАП-терапии

Дышать - свободно!

Компания **"МЕДОКСИМА"** является официальным представителем в России компаний **"Sefam"** (Франция), **"Fisher & Paykel"** (Новая Зеландия) и **"ВМС"** (Китай).

Мы реализуем следующие виды деятельности:

- Продажа оборудования для лечения храпа, апноэ сна.
- Продажа оборудования для лечения дыхательной недостаточности.
- Доставка оборудования в любой регион России.
- Гарантийное сервисное обслуживание.
- Наши цены соответствуют **реальному** уровню мировых цен на CPAP/BiPAP оборудование.

Москва, 121596, ул. Горбунова, дом 2, строение 3, офис А 914
Тел. +7 (495) 640-86-44 | +7 (925)-391-54-56
г. Барнаул, проспект Красноармейский 69А офис 4
Тел. +7 (3852) 58-25-08 | Моб. +7 (983) 548-25-08
www.medoxima.ru | e-mail: sale@medoxima.ru

**Имеются
противопоказания
к применению!**

Необходимо
проконсультироваться
со специалистом.

8-800-550-30-50 Звонок по России бесплатный

Компания "СПИРО МЕДИКАЛ" является официальным представителем в России компаний "LÖWENSTEIN MEDICAL (Weinmann)", Германия, "SPO" (Израиль) и "COMPU MEDICS" (Австралия).

Компания «СПИРО МЕДИКАЛ» реализует следующие виды деятельности:

- Создание "под ключ" сомнологических центров.
- Продажа полисомнографических систем, систем кардиореспираторного и респираторного мониторинга.
- Продажа организациям и частным лицам оборудования для лечения храпа, апноэ сна, соннозависимой дыхательной недостаточности: CPAP и BiLevel аппараты, кислородные концентраторы.
 - Прокат оборудования для респираторной поддержки.
- Доставка оборудования в любой регион России, гарантийное и постгарантийное обслуживание.

**КОМПЬЮТЕРНЫЕ
ПУЛЬСОКСИМЕТРЫ**



SPO (Израиль)

**РЕСПИРАТОРНЫЕ
И КАРДИО -
РЕСПИРАТОРНЫЕ
СИСТЕМЫ**



Löwenstein Medical
(Weinmann), Германия

**ПОЛИСОМНО-
ГРАФИЧЕСКИЕ
СИСТЕМЫ**



Löwenstein Medical
(Weinmann), Германия

**СИПАП И БИПАП
АППАРАТЫ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АПНОЭ СНА**



Löwenstein Medical
(Weinmann), Германия

Реклама

ООО «Спиро Медикал» | www.spiromedical.ru
Бесплатный звонок по России: 8 800 550 09 88

МОСКВА 121615, Рублевское шоссе, дом 18, корпус 3, подъезд 3 «А»

E-mail: info@spiromedical.ru, тел/факс: (495) 988-64-90

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 197342, набережная Черной Речки, дом 41, корпус 11, офис 7

E-mail: spb@spiromedical.ru, тел/факс: (812) 313-51-21 | тел. моб. (981) 726-12-67

НОВОСИБИРСК 630047, ул. Новая, 28, офис 409

E-mail: novosibirsk@spiromedical.ru, тел/факс: (383) 286-24-50 | тел. моб. (913) 007-24-50

ЕКАТЕРИНБУРГ 620219, ул. Белинского, дом 34, офис 133

E-mail: ekaterinburg@spiromedical.ru, тел/факс: (343) 355-63-45 | тел. моб. (912) 630-27-97

КРАСНОЯРСК 660118, ул. 9 мая, д. 63, Офисный центр «Каскад», офис 206

E-mail: krasnoyarsk@spiromedical.ru, тел/факс: (391) 277-22-33 | тел. моб. (933) 327-08-05

новых методов измерения ночного АД. Одним из таких методов является trigger sleep BP monitoring (TSP), при котором обеспечивается автоматически фиксированный интервал измерения в дополнении к кислород-триггерной функции. Инициация измерения АД программируется в момент падения сатурации ниже зафиксированной [197].

Основной проблемой использования СРАР является низкая приверженность к терапии, особенно в когорте пациентов, не испытывающих дневной сонливости и ухудшения качества жизни на фоне ОАС [298]. Многие пациенты либо прекращают лечение из-за недостаточной комфортности процедур, либо ограничивают время использования СРАР в течение ночи даже при правильно подобранных режимах терапии.

7.4.3. Дополнительные эффекты СРАР-терапии

Эффекты СРАР-терапии связаны не только со снижением АД, но и опосредованы через другие механизмы. СРАР-терапия редуцирует симпатическую нервную активность (мышечная симпатическая активность и уровень норэпинефрина) [49, 63, 199–201], системное воспаление, оксидативный стресс [202–203], улучшает функцию эндотелия (эндотелийзависимая вазодилатация) [102, 203]. На фоне 6-месячной СРАР-терапии показано улучшение показателей жесткости сосудистой стенки (индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны) [105].

В исследовании Fabio de Souza et al. (2017) впервые продемонстрировано, что СРАР-терапия снижает уровень альдостерона у пациентов РАГ и среднетяжелой и тяжелой ОАС. В исследование было включено 117 пациентов с РАГ на комбинированной антигипертензивной терапии: группа СРАР-терапии и контрольная группа (без СРАР-терапии). Показано снижение показателя суточной экскреции альдостерона в моче в группе СРАР. Этот эффект особенно выражен у пациентов с оптимальной приверженностью к терапии (использование СРАР ≥ 4 ч в течение ночи), имеющих неконтролируемую АГ, не использующих антагонисты минералокортикоидных рецепторов, менее ожирелых, со сниженной сатурацией во время сна и имеющих паттерн non-dipper [204].

Исследователями высказывается предположение, что эти дополнительные эффекты СРАР-терапии могут объяснить положительное воздействие этого метода терапии, в том числе влияние на сердечно-сосудистые риски.

7.4.4. Место СРАР в терапии ОАС и РАГ

При использовании антигипертензивной терапии даже на фоне грамотно подобранной многокомпонентной схемы не удается достичь целевого АД. Показано, что трехкомпонентная схема тера-

пии с включением диуретика при РАГ и ОАС не способна контролировать АД [53, 129]. Поэтому максимально рано необходимо переходить к комбинированным вмешательствам с использованием СРАР.

При сравнении различных режимов терапии у пациентов РАГ и ОАС (многокомпонентная антигипертензивная терапия, СРАР и сочетание этих методов) был сделан вывод о преимуществе комбинированного воздействия на уровень АД. Сочетанное применение грамотно назначенной комбинации антигипертензивных препаратов и СРАР является лучшей терапевтической стратегией у этой группы пациентов [188, 191].

Ни один метод лечения в виде монотерапии не способен достичь целевого АД в популяции пациентов с РАГ и ОАС. Вывод: необходимо комплексное, многокомпонентное воздействие с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов с обязательной модификацией образа жизни.

7.4.5. ОАС и риск сердечно-сосудистых осложнений. Влияние СРАР-терапии

Влияние ОАС на риск сердечно-сосудистых осложнений не вызывает сомнений. 10-летнее наблюдение за 235 пациентами с тяжелой ОАС показало 4-кратное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности, после исключения возможных конфаундеров (коррекция по другим факторам сердечно-сосудистого риска) в сравнении с группой без дыхательных расстройств [31]. В другом исследовании показано 6-кратное увеличение риска общей смертности независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [205].

В метаанализе X. Ge et al. (2013) на основании результатов шести проспективных исследований было выявлено, что ОАС является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и риск летального исхода увеличивается пропорционально степени тяжести дыхательных расстройств. У пациентов, получающих адекватную терапию ОАС, сердечно-сосудистые риски такие же, как у лиц, не страдающих обструктивными апноэ сна [206]. Но вопрос о влиянии СРАР на сердечно-сосудистые риски остается открытым. При проведении краткосрочных исследований было показано, что увеличение продолжительности эффективной СРАР-терапии может привести к большему снижению сердечно-сосудистого риска. Однако результаты международного многоцентрового исследования SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints), в которое вошло 2717 пациентов в возрасте 45–75 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ОАС от умеренной до тяжелой степени с минимальной дневной сонливостью, не показали снижения риска кардиоваскулярных событий на фоне СРАР-терапии в сравнении с группой

контроля (имитация CPAP не проводилась) [207]. Средняя продолжительность CPAP-терапии составляла 3,3 ч в сутки, только 42% исследуемых пациентов использовали прибор около 4 ч в сутки. У пациентов с большей приверженностью был достоверно ниже риск инсульта и комбинированной конечной точки из всех цереброваскулярных событий.

При обсуждении результатов исследования было высказано предположение, что причиной негативного результата данного исследования была недостаточная приверженность к терапии в группе активного лечения.

На основании результатов исследования SAVE не рекомендовано применение CPAP с единственной целью уменьшения количества сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями с бессимптомным течением ОАС.

Продолжается многоцентровое проспективное исследование ISAACC (CPAP in Patients with Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea), целью которого является определение возможности CPAP-терапии в снижении риска возникновения ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта или сердечной недостаточности у пациентов с обструктивным апноэ сна, поступающих в клинику по поводу острого коронарного синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ. БЛОК 6 РАГ и ОАС: эффекты CPAP терапии:

- Патогенетической терапией при ОАС является CPAP-терапия.
- В группе пациентов РАГ, ассоциированной с ОАС, показано значительное снижение АД на фоне CPAP терапии, нормализация циркадного ритма АД.
- Эффект CPAP связан не только со снижением АД. Доказано уменьшение симпатической гиперактивации, редукция уровня альдостерона, снижение системного воспаления, оксидативного стресса, улучшение функции эндотелия и показателей жесткости сосудистой стенки.
- Сочетанное применение грамотно назначенной антигипертензивной терапии и CPAP является лучшей терапевтической стратегией у пациентов этой группы.

7.4.6. Оральные аппликаторы

Показан умеренный антигипертензивный эффект оральных аппликаторов (MAD – mandibular advancement device, внутриротовые устройства) у пациентов с ОАС и АГ [208, 209].

В небольшом рандомизированном исследовании Phillips et al. (2013) при сравнении двух групп терапии CPAP и MAD обнаружен лучший комплаис при использовании оральных аппликаторов,

снижение среднесуточного АД составило около 2–3 мм рт.ст. без статистически значимой разницы между группами [210].

В недавнем метаанализе 7 исследований также подтвержден умеренный антигипертензивный эффект этих устройств (- 2,7/2,4 мм рт.ст. для САД и ДАД) и сделан вывод о том, что оральные аппликаторы могут быть альтернативой CPAP у больных с легкой и умеренной ОАС [211]. Основное ограничение данного метаанализа – включение только наблюдательных исследований. Работ по использованию оральных аппликаторов в группе РАГ и ОАС до настоящего времени не было.

Несмотря на продемонстрированные некоторые положительные эффекты оральных аппликаторов в снижении АД, крупные и продолжительные РКИ необходимы, чтобы подтвердить эти эффекты.

7.4.7. Другие методы

Показано, что использование компрессионного трикотажа на нижние конечности у пациентов с ОАС приводит к уменьшению накопления жидкости в области нижних конечностей в дневное время, что играет значительную роль в редукции степени тяжести ОАС, особенно у пациентов с РАГ [82]. Использование хирургических методов (увулопалатофарингопластика, стентирование мягкого нёба, склерозирование корня языка и др.) в настоящее время рассматривается как способ борьбы с храпом (причем не всегда адекватный), но не с ОАС. Хирургическая коррекция носового дыхания (коррекция искривленной носовой перегородки, конхотомия при выраженной гиперплазии носовых раковин, аденоидэктомия) показаны главным образом при значительном носовом сопротивлении для улучшения эффективности и переносимости CPAP-терапии. Оправдано применение челюстно-лицевых пластических вмешательств при выраженных врожденных (микрогнатия) и приобретенных (травмы, послеоперационные осложнения) аномалиях лицевого скелета. Оценить эффективность методики электростимуляции подъязычного нерва пока не представляется возможным [221].

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ведении пациента с резистентной АГ клиницист должен пройти сложный диагностический алгоритм с анализом всех возможных причин резистентности. Врач должен обладать достаточным объемом знаний для исключения вторичных АГ, хорошо ориентироваться в возможностях комбинированной фармакотерапии, но даже в этом случае успех не может быть гарантирован.

Все клиницисты, которые ведут пациентов с резистентной АГ, должны быть осведомлены о высокой распространенности ОАС в популяции

пациентов с РАГ. Необходимо ясно понимать патофизиологическую составляющую этих проблем для лучшего планирования терапевтических стратегий, владеть диагностическими алгоритмами. Это мультидисциплинарная проблема, которая требует от клиницистов выходить за рамки их специальности.

«Золотым» стандартом терапии ОАС является СРАР в сочетании с адекватной комбинированной медикаментозной антигипертензивной терапией. Эффект снижения АД на фоне СРАР-терапии наиболее выражен именно у пациентов с РАГ.

СРАР – наиболее эффективная терапия ОАС, но и с наибольшими проблемами приверженности к лечению, для повышения которой необходимо тратить достаточное количество времени для разъяснения клинических причин для использования СРАР и объяснять ожидаемые эффекты и преимущества в улучшении исходов.

Необходимы хорошо спланированные, многоцентровые, на больших выборках пациентов с длительным периодом наблюдения, рандомизированные клинические исследования, для того чтобы сформулировать более подтвержденные рекомендации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31 (7):1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
2. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document *J Hypertens.* 2009 Nov;27 (11):2121-58. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
3. 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 Jun;25 (6):1105-87.
4. Chow C.K., Teo K.K., 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 Sep 4;310 (9):959-68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
5. Чазова И.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014;10:4-12. [Chazova I.E. and other authors. Prevalence rate of cardiovascular diseases risk factors in Russian population of arterial hypertension patients. *Cardiology.* 2014;10:4-12.]
6. Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10 (1):9-13. [Oganov R.G. and other authors. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of the federal monitoring of 2003-2010. *Cardiovascular therapy and prophylaxis.* 2011;10 (1):9-13.]
7. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 2011 Jun;57 (6):1076-80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308.
8. Cai A., Calhoun D.A. Resistant Hypertension: An Update of Experimental and Clinical Findings *Hypertension.* 2017 Jul;70 (1):5-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08929.
9. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012 Apr 3;125 (13):1635-42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
10. Frohlich E.D. Classification of resistant hypertension. *Hypertension.* 1988 Mar;11 (3 Pt 2):II67-70.
11. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008 Jun;51 (6):1403-19. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
12. Mazzaglia G., Mantovani L.G., Sturkenboom M.C. et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens.* 2005 Nov;23 (11):2093-100.
13. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens.* 2005 May;18 (5 Pt 1):619-26.
14. Mezzetti A., Pierdomenico S.D., Costantini F. et al. White-coat resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 1997 Nov;10 (11):1302-7.
15. Bradley T.D., Floras J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009 Jan 3;373 (9657):82-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
16. Kasai T., Floras J.S., Bradley T.D. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation.* 2012 Sep 18;126 (12):1495-510. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813.
17. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation.* 2008 Sep 2;118 (10):1080-111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375.
18. Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003 Apr 1;107 (12):1671-8.
19. Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003 Apr 8;107 (13):1822-6.
20. Farney R.J., Walker B.S., Farney R.M. et al. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med.* 2011 Oct 15;7 (5):459-65B. DOI: 10.5664/JCSM.1306.
21. Gislason T., Almqvist M., Eriksson G. et al. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men--an epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 1988;41 (6):571-6.

22. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008 Aug;31 (8):1071-8.
23. Bearpark H., Elliott L., Grunstein R. et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 May;151 (5):1459-65.
24. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Ten Have T. et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157 (1):144-8.
25. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163 (3 Pt 1):608-13.
26. Kasai T., Arcand J., Allard J.P. et al. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 1;58 (19):1970-4. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.012.
27. Siddiqui M., Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant and Refractory Hypertension: Antihypertensive Treatment Resistance vs Treatment Failure. *Can J Cardiol*. 2016 May;32 (5):603-6. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.06.033.
28. Calhoun D.A. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010 Jun;12 (3):189-95. DOI: 10.1007/s11906-010-0112-8.
29. Адашева Т.В., Задюнченко В.С., Федорова И.В., Шахрай Н.Б. Резистентная VS неконтролируемая артериальная гипертензия: тактика назначения антигипертензивной терапии. *Consilium medicum*. 2017; №5: 20-25. [Adasheva T.V., Zadiunchenko V.S., Fyodorova I.V., Shakhrai N.B. Resistant uncontrollable hypertension: tactics of antihypertensive therapy prescribing. *Consilium medicum*. 2017; №5: 20-25.]
30. Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010 Jul 27;122 (4):352-60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
31. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365 (9464):1046-53.
32. Punjabi N.M., Caffo B.S., Goodwin J.L. et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009 Aug;6 (8):e1000132. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000132.
33. Newman A.B., Nieto F.J., Guidry U. et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154 (1):50-9.
34. Mabry R.L. Rhinitis of pregnancy. *South Med J*. 1986 Aug;79 (8):965-71.
35. Randerath W.J., Sanner B.M., Somers V.K. (eds): *Sleep Apnea*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2006, vol 35, pp 224-237.
36. Izci B., Vennelle M., Liston W.A. et al. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J*. 2006 Feb;27 (2):321-7.
37. Manconi M., Govoni V., De Vito A. et al. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*. 2004 Sep 28;63 (6):1065-9.
38. Olivarez S.A., Ferrer M., Antony K. et al. Obstructive sleep apnea screening in pregnancy, perinatal outcomes, and impact of maternal obesity. *Am J Perinatol*. 2011 Sep;28 (8):651-8. DOI: 10.1055/s-0031-1276740.
39. Edwards N., Blyton D.M., Kirjavainen T. et al. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep-induced blood pressure increments in preeclampsia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul;162 (1):252-7.
40. Gleadhill I.C., Schwartz A.R., Schubert N. et al. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Jun;143 (6):1300-3.
41. Younes M., Ostrowski M., Atkar R. et al. Mechanisms of breathing instability in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Dec;103 (6):1929-41.
42. De Backer J.W., Vos W.G., Verhulst S.L., De Backer W. Novel imaging techniques using computer methods for the evaluation of the upper airway in patients with sleep-disordered breathing: a comprehensive review. *Sleep Med Rev*. 2008 Dec;12 (6):437-47. DOI: 10.1016/j.smrv.2008.07.009.
43. Fenik P., Veasey S.C. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167 (4):563-9.
44. Davila D.G., Richards K.C., Marshall B.L. et al. Oximeter's acquisition parameter influences the profile of respiratory disturbances. *Sleep*. 2003 Feb 1;26 (1):91-5.
45. Koehler U., Hildebrandt O., Krönig J. et al. Chronic hypoxia and cardiovascular risk: Clinical significance of different forms of hypoxia. *Herz*. 2017 May 4. DOI: 10.1007/s00059-017-4570-5.
46. Chiang A.A. Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. *Chin J Physiol*. 2006 Oct 31;49 (5):234-43.
47. Khan A., Patel N.K., O'Hearn D.J., Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Int J Hypertens*. 2013;2013:193010. DOI: 10.1155/2013/193010.
48. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378-84.
49. Narkiewicz K., Kato M., Phillips B.G. et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999 Dec 7;100 (23):2332-5.
50. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000 Apr 12;283 (14):1829-36.
51. Young T., Peppard P., Palta M. et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997 Aug 11-25;157 (15):1746-52.
52. Haas D.C., Foster G.L., Nieto F.J. et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2005 Feb 8;111 (5):614-21.
53. Walia H.K., Li H., Rueschman M. et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med*. 2014 Aug 15;10 (8):835-43. DOI: 10.5664/jcsm.3946.

54. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012 May;26 (5):281-7. DOI: 10.1038/jhh.2011.47.
55. Grote L., Hedner J., Peter J.H. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2000 Jun;18 (6):679-85.
56. Lavie P., Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep.* 2001 Sep 15;24 (6):721-5.
57. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001 Dec;19 (12):2271-7.
58. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58 (5):811-7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.
59. Wolf J., Narkiewicz K. Optimizing the management of uncontrolled/resistant hypertension. The importance of sleep apnoea syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017 Apr 14. DOI: 10.2174/1570161115666170414115705.
60. Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L., Abboud F.M. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993 Feb 4;328 (5):303-7.
61. Trinder J., Kleiman J., Carrington M. et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res.* 2001 Dec;10 (4):253-64.
62. Baguet J.P., Narkiewicz K., Mallion J.M. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens.* 2006 Jan;24 (1):205-8.
63. Ziegler M.G., Milic M. Sympathetic nerves and hypertension in stress, sleep apnea, and caregiving. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Jan;26 (1):26-30.
64. Loreda J.S., Clausen J.L., Nelesen R.A. et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: are peripheral chemoreceptors involved? *Med Hypotheses.* 2001 Jan;56 (1):17-9.
65. McEvoy R.D. Obstructive sleep apnoea and hypertension: the ESADA study. *Eur Respir J.* 2014 Oct;44 (4):835-8. DOI: 10.1183/09031936.00129614.
66. Lee S.A., Amis T.C., Byth K. et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep.* 2008 Sep;31 (9):1207-13.
67. Schöbel C., Fietze I., Glos M. et al. Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity. *Respir Med.* 2014 Jul;108 (7):1049-55. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.03.012.
68. Narkiewicz K., Somers V.K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand.* 2003 Mar;177 (3):385-90.
69. Spaak J., Egri Z.J., Kubo T. et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension.* 2005 Dec;46 (6):1327-32.
70. Carlson J.T., Hedner J., Elam M. et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1993 Jun;103 (6):1763-8.
71. Jin Z.N., Wei Y.X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016 May;13 (4):333-43. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020.
72. Møller D.S., Lind P., Strunge B., Pedersen E.B. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2003 Apr;16 (4):274-80.
73. Di Murro A., Petramala L., Cotesta D. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010 Sep;11 (3):165-72. DOI: 10.1177/1470320310366581.
74. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004 Jan;125 (1):112-7.
75. Sim J.J., Yan E.H., Liu I.L. et al. Positive relationship of sleep apnea to hyperaldosteronism in an ethnically diverse population. *J Hypertens.* 2011 Aug;29 (8):1553-9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283492219.
76. Gonzaga C.C., Gaddam K.K., Ahmed M.I. et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2010 Aug 15;6 (4):363-8.
77. Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L. et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007 Feb;131 (2):453-9.
78. Pimenta E., Calhoun D.A., Oparil S. Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 Mar-Apr;51 (5):371-80. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.02.004.
79. Ke X., Guo W., Peng H. et al. Association of aldosterone excess and apnea-hypopnea index in patients with resistant hypertension. *Sci Rep.* 2017 Mar 22;7:45241. DOI: 10.1038/srep45241.
80. Kasai T., Motwani S.S., Yumino D. et al. Differing relationship of nocturnal fluid shifts to sleep apnea in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012 Jul 1;5 (4):467-74. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965814.
81. Friedman O., Bradley T.D., Chan C.T. et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension.* 2010 Dec;56 (6):1077-82. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154427.
82. White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 2013 Mar 1;591 (5):1179-93. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.245159.
83. Friedman O., Bradley T.D., Logan A.G. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. *Hypertension.* 2013 Jan;61 (1):240-5. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.203547.
84. Stoohs R., Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985). 1992 Feb;72 (2):583-9.
85. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M.R., Grote L., Tkacova R., Levy P., Riha R., Bassetti C., Narkiewicz K., Mancía G., McNicholas W.T.; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2012 Apr;30(4):633-46. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b.
86. Kita H., Ohi M., Chin K. et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res.* 1998 Sep;7 (3):199-207.

87. Ziegler M.G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 Jan;20 (1):50-5. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283402eb5.
88. Schulz R., Mahmoudi S., Hattar K. et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162 (2 Pt 1):566-70.
89. Suzuki Y.J., Jain V., Park A.M., Day R.M. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2006 May 15;40 (10):1683-92.
90. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003 Feb;7 (1):35-51.
91. Kato M., Roberts-Thomson P., Phillips B.G. et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2000 Nov 21;102 (21):2607-10.
92. Kourembanas S., Marsden P.A., McQuillan L.P., Faller D.V. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest.* 1991 Sep;88 (3):1054-7.
93. Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A. et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens.* 1999 Jan;17(1):61-6.
94. Prabhakar N.R. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 1;165 (7):859-60.
95. Christou K., Markoulis N., Moulas A.N. et al. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath.* 2003 Sep;7 (3):105-10.
96. Ohga E., Tomita T., Wada H. et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Jan;94 (1):179-84.
97. Punjabi N.M., Beamer B.A. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep.* 2007 Jan;30 (1):29-34.
98. Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 1;165 (7):934-9.
99. de la Peña M., Barceló A., Barbe F. et al. Endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2008;76 (1):28-32.
100. Chung S., Yoon I.Y., Shin Y.K. et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2007 Aug;30 (8):997-1001.
101. Ip M.S., Tse H.F., Lam B., Tsang K.W., Lam W.K. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 1;169 (3):348-53. DOI: 10.1164/rccm.200306-7670C.
102. Büchner N.J., Quack I., Woznowski M. et al. Microvascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea is caused by oxidative stress and improved by continuous positive airway pressure therapy. *Respiration.* 2011;82 (5):409-17. DOI: 10.1159/000323266.
103. Drager L.F., Polotsky V.Y., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011 Aug;140 (2):534-542. DOI: 10.1378/chest.10-2223.
104. Tuleta I., Pabst S., Juergens U.R., Nickenig G., Skowasch D. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for atherosclerosis – implication for preventive and personalised treatment. *EPMA J.* 2011 Mar; 2(1):39-47. DOI 10.1007/s13167-011-0070-5.
105. Buchner N.J., Quack I., Stegbauer J. et al. Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath.* 2012 Mar;16 (1):123-33. DOI 10.1007/s11325-010-0465-x.
106. Aziz F., Chaudhary K. The Triad of Sleep Apnea, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: A Spectrum of Common Pathology. *Cardiorenal Med.* 2016 Nov;7 (1):74-82. DOI: 10.1159/000450796.
107. Kraus M.A., Hamburger R.J. Sleep apnea in renal failure. *Adv Perit Dial.* 1997;13:88-92.
108. Unruh M.L. Sleep apnea and dialysis therapies: things that go bump in the night? *Hemodial Int.* 2007 Oct;11 (4):369-78.
109. Molnar M.Z., Mucci I., Novak M. et al. Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans. *Thorax.* 2015 Sep;70 (9):888-95. DOI: 10.1136/thoraxjnt-2015-206970.
110. Lee Y.C., Hung S.Y., Wang H.K. et al. Sleep apnea and the risk of chronic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Sleep.* 2015 Feb 1;38 (2):213-21. DOI: 10.5665/sleep.4400.
111. Markou N., Kanakaki M., Myrianthefs P. et al. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung.* 2006 Jan-Feb;184 (1):43-9.
112. Faulx M.D., Storfer-Isser A., Kirchner H.L. et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep.* 2007 Jul;30 (7):923-9.
113. Tsioufis C., Thomopoulos C., Dimitriadis K. et al. Association of obstructive sleep apnea with urinary albumin excretion in essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug;52 (2):285-93. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.05.001.
114. Sklar A.H., Chaudhary B.A. Reversible proteinuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med.* 1988 Jan;148 (1):87-9.
115. Campese V.M., Mitra N., Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int.* 2006 Mar;69(6):967-73.
116. Baguet J.P., Hammer L., Lévy P. et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens.* 2005 Mar;23 (3):521-7.
117. Grote L., Hedner J., Peter J.H. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorder. *J Hypertens.* 2001 Apr;19 (4):683-90.
118. Sharabi Y., Scope A., Chorney N. et al. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens.* 2003 Mar;16 (3):236-9.
119. Hla K.M., Young T.B., Bidwell T. et al. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med.* 1994 Mar 1;120 (5):382-8.
120. Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C. et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998 Sep 15;98 (11):1071-7.
121. Portaluppi F.I., Provini F., Cortelli P. et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens.* 1997 Nov;15 (11):1227-33.

122. Tsioufis C., Kasiakogias A., Thomopoulos C. et al. Managing hypertension in obstructive sleep apnea: the interplay of continuous positive airway pressure, medication and chronotherapy. *J Hypertens.* 2010 May;28 (5):875-82. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328336ed85.
123. Noda A., Okada T., Hayashi H. et al. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1993 May;103 (5):1343-7.
124. Loreda J.S., Ancoli-Israel S., Dimsdale J.E. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2001 Sep;14 (9 Pt 1):887-92.
125. Tsioufis C., Andrikou I., Thomopoulos C. et al. Increased nighttime blood pressure or nondipping profile for prediction of cardiovascular outcomes. *J Hum Hypertens.* 2011 May;25 (5):281-93. DOI: 10.1038/jhh.2010.113.
126. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003 Mar 18;107 (10):1401-6.
127. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2009 Jul;27 (7):1446-52. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832b5204.
128. Perez-Lloret S., Toblli J.E., Cardinali D.P. et al. Nocturnal hypertension defined by fixed cut-off limits is a better predictor of left ventricular hypertrophy than non-dipping. *Int J Cardiol.* 2008 Jul 21;127 (3):387-9.
129. Gonçalves S.C., Martínez D., Gus M. et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest.* 2007 Dec;132 (6):1858-62.
130. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013 Mar;41 (3):523-38. DOI: 10.1183/09031936.00226711.
131. Grigg-Damberger M.M. The AASM Scoring Manual four years later. *J Clin Sleep Med.* 2012 Jun 15;8 (3):323-32. DOI: 10.5664/jcsm.1928.
132. Abrishami A., Khajehdehi A., Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010 May;57 (5):423-38. DOI: 10.1007/s12630-010-9280-x.
133. Buysse D.J., Young T., Edinger J.D. et al. Clinicians' use of the International Classification of Sleep Disorders: results of a national survey. *Sleep.* 2003 Feb 1;26 (1):48-51.
134. Camargo S., Riedl M., Anteneodo C. et al. Sleep apnea-hypopnea quantification by cardiovascular data analysis. *PLoS One.* 2014 Sep 15;9 (9):e107581. DOI: 10.1371/journal.pone.0107581.
135. Johansson K., Hemmingsson E., Harlid R. et al. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *BMJ.* 2011 Jun 1;342:d3017. DOI: 10.1136/bmj.d3017.
136. Pannain S., Mokhlesi B. Bariatric surgery and its impact on sleep architecture, sleep-disordered breathing, and metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;24 (5):745-61. DOI: 10.1016/j.beem.2010.07.007.
137. Yee B.J., Phillips C.L., Banerjee D. et al. The effect of sibutramine-assisted weight loss in men with obstructive sleep apnoea. *Int J Obes (Lond).* 2007 Jan;31 (1):161-8.
138. Maki-Nunes C., Toschi-Dias E., Cepeda F.X. et al. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Aug;23 (8):1582-90. DOI: 10.1002/oby.21126.
139. Chirinos J.A., Gurubhagavatula I., Teff K. et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014 Jun 12;370 (24):2265-75. DOI: 10.1056/NEJMoa1306187.
140. de Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R., Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension.* 2010 Jan;55 (1):147-52. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140988.
141. Williams B., MacDonald T.M., Morant S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015 Nov 21;386 (10008):2059-2068. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
142. Pelttari L.H., Hietanen E.K., Salo T.T. et al. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertens.* 1998 Mar;11 (3 Pt 1):272-9.
143. Furlan S.F., Braz C.V., Lorenzi-Filho G., Drager L.F. Management of Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Dec;17 (12):108. DOI: 10.1007/s11886-015-0663-z.
144. Weichler U., Herres-Mayer B., Mayer J. et al. Influence of antihypertensive drug therapy on sleep pattern and sleep apnea activity. *Cardiology.* 1991;78 (2):124-30.
145. Kraicz H., Hedner J., Pekar Y., Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 May;161 (5):1423-8.
146. Ziegler M.G., Milic M., Lu X. et al. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39 (5):409-415. DOI: 10.1080/10641963.2016.1259327.
147. Zou D., Grote L., Eder D.N. et al. A double-blind, crossover study of Doxazosin and Enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2010 Mar;11 (3):325-8. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.10.004.
148. Taylor S.H., Lee P.S., Sharma S.K. A comparison of doxazosin and enalapril in the treatment of mild and moderate essential hypertension. *Am Heart J.* 1988 Dec;116 (6 Pt 2):1820-5.
149. Ebbs D. A comparison of selected antihypertensives and the use of conventional vs ambulatory blood pressure in the detection and treatment of hypertension. *Cardiology.* 2001;96 Suppl 1:3-9.
150. Planès C., Foucher A., Leroy M. et al. Effect of celiprolol treatment in hypertensive patients with sleep apnea. *Sleep.* 1999 Jun 15;22 (4):507-13.
151. Mayer J., Weichler U., Herres-Mayer B. et al. Influence of metoprolol and cilazapril on blood pressure and on sleep apnea activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990 Dec;16 (6):952-61.
152. Grote L., Heitmann J., Schneider H. et al. Twenty-four-hour blood pressure control: effect of cilazapril on continuous arterial blood pressure during sleep, and physical and mental load in patients with arterial hypertension and sleep apnea. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24 Suppl 3:S78-82.

153. Heitmann J., Greulich T., Reinke C. et al. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26 (8):1925-32. DOI: 10.1185/03007995.2010.497326.
154. Thunström E., Manhem K., Rosengren A., Peker Y. Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb 1;193 (3):310-20. DOI: 10.1164/rccm.201505-0998OC.
155. Cicolin A., Mangiardi L., Mutani R., Bucca C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc.* 2006 Jan;81 (1):53-5.
156. Kohler M., Stradling J.R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Dec;7 (12):677-85. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.145.
157. Kasai T., Bradley T.D., Friedman O., Logan A.G. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2014 Mar;32 (3):673-80. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000047.
158. Yang L., Zhang H., Cai M. et al. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38 (5):464-8. DOI: 10.3109/10641963.2015.1131290.
159. Khurshid K., Yabes J., Weiss P.M. et al. Effect of Antihypertensive Medications on the Severity of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2016 Aug 15;12 (8):1143-51. DOI: 10.5664/jcsm.6054.
160. Krasínska B., Miazga A., Cofta S. et al. Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 May 27;126 (5):330-9. DOI: 10.20452/pamw.3410.
161. Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R. et al. Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2011 Jun;29 (6):1236-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283462e8b.
162. Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumrulers C., Logan A.G. et al. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2009 Jul;27 (7):1439-45. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832af679.
163. Kennedy T., Summer W. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *Am J Cardiol.* 1982 Oct;50 (4):864-8.
164. Hansen T.W., Li Y., Boggia J. et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension.* 2011 Jan;57 (1):3-10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
165. Kasiakogias A., Tsioufis C., Thomopoulos C. et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens.* 2015 Feb;33 (2):393-400. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000371.
166. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R., Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2008 Jan;51 (1):69-76.
167. Diogo L.N., Monteiro E.C. The efficacy of antihypertensive drugs in chronic intermittent hypoxia conditions. *Front Physiol.* 2014 Sep 22;5:361.
168. Torres G., Sánchez-de-la-Torre M., Barbé F. Relationship Between OSA and Hypertension. *Chest.* 2015 Sep;148 (3):824-832. DOI: 10.1378/chest.15-0136.
169. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370 (15):1393-401. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.
170. Kario K., Bhatt D.L., Kandzari D.E. et al. Impact of Renal Denervation on Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension- Insights From the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Circ J.* 2016 May 25;80 (6):1404-12. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0035.
171. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glyceic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011 Oct;58 (4):559-65. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
172. Shantha G.P., Pancholy S.B. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2015 Mar;19 (1):29-34. DOI: 10.1007/s11325-014-0991-z.
173. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *The Lancet.* 2017 Nov; 390(10108):2160-70. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32281-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-X)
174. Fengler K., Ewen S., Hollriegel R. et al. Blood Pressure Response to Main Renal Artery and Combined Main Renal Artery Plus Branch Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006196. DOI: 1161/JAHA.117.006196.
175. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1 (8225):862-5.
176. Lewis E.F., Wang R., Punjabi N. et al. Impact of continuous positive airway pressure and oxygen on health status in patients with coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and obstructive sleep apnea: A Heart Biomarker Evaluation in Apnea Treatment (HEARTBEAT) analysis. *Am Heart J.* 2017 Jul;189:59-67. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.03.001.
177. Pepperell J.C., Ramdassingh-Dow S., Crosthwaite N. et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002 Jan 19;359 (9302):204-10.
178. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Oct 1;176 (7):706-12.
179. Kasiakogias A., Tsioufis C., Thomopoulos C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens.* 2013 Feb;31 (2):352-60. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835bdcca.
180. Giles T.L., Lasserson T.J., Smith B.J. et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD001106.

181. Feldstein C.A. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38 (4):337-46. DOI: 10.3109/10641963.2016.1148156.
182. Parati G., Lombardi C. Control of hypertension in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 1;181 (7):650-2. DOI: 10.1164/rccm.201001-0031ED.
183. Hu X., Fan J., Chen S. et al. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Mar;17 (3):215-22. DOI: 10.1111/jch.12472.
184. Fava C., Dorigoni S., Dalle Vedove F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014 Apr;145 (4):762-771. DOI: 10.1378/chest.13-1115.
185. Montesi S.B., Edwards B.A., Malhotra A., Bakker J.P. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8 (5):587-96. DOI: 10.5664/jcsm.2170.
186. Bratton D.J., Stradling J.R., Barbé F., Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax*. 2014 Dec;69 (12):1128-35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204993.
187. Bakker J.P., Edwards B.A., Gautam S.P. et al. Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity. *J Clin Sleep Med*. 2014 Apr 15;10 (4):365-9. DOI: 10.5664/jcsm.3604.
188. Denker M.G., Cohen D.L. Use of continuous positive airway pressure for sleep apnea in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014 Sep;23 (5):462-7. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000047.
189. Durán-Cantolla J., Aizpuru F., Martínez-Null C., Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev*. 2009 Oct;13 (5):323-31. DOI: 10.1016/j.smrv.2008.11.001.
190. Schwarz E.I., Schlatzer C., Rossi V.A. et al. Effect of CPAP Withdrawal on BP in OSA: Data from Three Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2016 Dec;150 (6):1202-1210. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.012.
191. Lozano L., Tovar J.L., Sampol G. et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010 Oct;28 (10):2161-8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833b9c63.
192. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310 (22):2407-15. DOI: 10.1001/jama.2013.281250.
193. Pedrosa R.P., Drager L.F., de Paula L.K.G. et al. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest*. 2013 Nov;144 (5):1487-1494. DOI: 10.1378/chest.13-0085.
194. de Oliveira A.C., Martinez D., Massierer D. et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 1;190 (3):345-7. doi: 10.1164/rccm.201403-0479LE.
195. Muxfeldt E.S., Margallo V., Costa L.M. et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015 Apr;65 (4):736-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852.
196. Iftikhar I.H., Valentine C.W., Bittencourt L.R. et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014 Dec;32 (12):2341-50; discussion 2350. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000372.
197. Kario K., Kuwabara M., Hoshida S. et al. Effects of nighttime single-dose administration of vasodilating vs sympatholytic antihypertensive agents on sleep blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Jun;16 (6):459-66. DOI: 10.1111/jch.12327.
198. Gay P., Weaver T., Loube D., Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006 Mar;29 (3):381-401.
199. Ziegler M.G., Mills P.J., Loredó J.S. et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001 Sep;120 (3):887-93.
200. Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T. et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2004 Feb;23 (2):255-62.
201. Tamisier R., Tan C.O., Pepin J.L. et al. Blood Pressure Increases in OSA due to Maintained Neurovascular Sympathetic Transduction: Impact of CPAP. *Sleep*. 2015 Dec 1;38 (12):1973-80. DOI: 10.5665/sleep.5252.
202. Yorgun H., Kabakçi G., Canpolat U. et al. (2014). Predictors of blood pressure reduction with nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and prehypertension. *Angiology*. 2014 Feb;65 (2):98-103. DOI: 10.1177/0003319713477908.
203. Panoutsopoulos A., Kallianos A., Kostopoulos K. et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit*. 2012 Dec;18 (12):CR747-51.
204. de Souza F., Muxfeldt E.S., Margallo V. et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2017 Apr;35 (4):837-844. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001254.
205. Marshall N.S., Wong K.K., Liu P.Y. et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008 Aug;31 (8):1079-85.
206. Ge X., Han F., Huang Y. et al. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One*. 2013 Jul 25;8 (7):e69432. DOI: 10.1371/journal.pone.0069432.
207. Mokhlesi B., Ayas N.T. Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea - Can CPAP Therapy SAVE Lives? *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375 (10):994-6. doi: 10.1056/NEJMe1609704.
208. Sekizuka H., Osada N., Akashi Y.J. Effect of oral appliance therapy on blood pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38 (4):404-8. DOI: 10.3109/10641963.2016.1148159.

209. Andrén A., Hedberg P., Walker-Engström M.L. et al. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath.* 2013 May;17 (2):705-12. DOI: 10.1007/s11325-012-0746-7.
210. Phillips C.L., Grunstein R.R., Darendeliler M.A. et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 15;187 (8):879-87. DOI: 10.1164/rccm.201212-2223OC.
211. Iftikhar I.H., Hays E.R., Iverson M.A. et al. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013 Feb 1;9 (2):165-74. DOI: 10.5664/jcsm.2420.

Поступили/Received: 19.12.2017

Приняты в печать/Accepted: 12.01.2018



СВЕДЕНИЯ О РАЗРАБОТЧИКАХ:

Андрей Георгиевич Малявин, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, председатель секции респираторной медицины РНМОТ

Сергей Львович Бабак, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ученый секретарь секции респираторной медицины РНМОТ

Татьяна Владимировна Адашева, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член секции респираторной медицины РНМОТ

Марина Валентиновна Горбунова, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, секретарь секции респираторной медицины РНМОТ

Анатолий Иванович Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент РНМОТ, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства СССР

ABOUT THE DEVELOPERS:

Andrey G. Malyavin, MD, professor, professor of the Department of phthysiology and pulmonology of general medicine Department of A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry of the Ministry of Health of Russia, chairman of the section of respiratory medicine of Russian scientific society of physicians

Sergey L. Babak, MD, professor of the Department of phthysiology and pulmonology of general medicine Department of A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry of the Ministry of Health of Russia, scientific secretary of the section of respiratory medicine of Russian scientific society of physicians

Tatyana V. Adasheva, MD, professor of the Department of outpatient therapy of A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry of the Ministry of Health of Russia, member of the section of respiratory medicine of Russian scientific society of physicians

Marina V. Gorbunova, PhD, assistant professor of the Department of phthysiology and pulmonology of general medicine Department of A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry of the Ministry of Health of Russia, secretary of the section of respiratory medicine of Russian scientific society of physicians

Anatoly I. Martynov, MD, professor, academician of RAS, professor of the Department of hospital therapy № 1, A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry of the Ministry of Health of Russia, president of Russian scientific society of physicians, honoured scientist of the Russian Federation, honoured doctor of the Russian Federation, laureate of the USSR government prize

© С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин, 2018

НОВАЯ СТРАТЕГИЯ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

С.Л. БАБАК, М.В. ГОРБУНОВА, А.Г. МАЛЯВИН

Кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва



Многолетние врачебные наблюдения за использованием амброксола привлекают в настоящее время все большее внимание. Именно амброксол, относящийся к группе муколитических и отхаркивающих средств (экспекторантов), признается субстанцией, активно влияющей на базовые механизмы физиологической продукции и транспорта бронхиальной слизи. Благодаря этим свойствам ведущим показанием к его назначению является «секретолитическая» терапия острых и хронических легочных заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией трахеобронхиального секрета и нарушением его транспорта. Целью настоящего обзора является оценка фармакологических и клинических данных о секретолитической и мукокинетической активности амброксола с обоснованием новой стратегии его применения в практике терапевта. В работе использовался ретроспективный анализ результатов фармакологических и клинических исследований отечественных и зарубежных авторов за период с 1967 по 2017 г. В анализ включались данные исследований, имеющие адекватный дизайн с позиций «надлежащей клинической практики» (GCP) и доказательной медицины. Сделано заключение, что амброксол как лекарственное средство обладает рядом оригинальных свойств, в числе которых: 1) достоверная высокая секретолитическая активность, способствующая клиренсу слизи, экспекторации секрета, уменьшению продуктивного кашля; 2) противовоспалительная и антиоксидантная активность; 3) локальный обезболивающий (анестетический) эффект посредством блокировки натриевых каналов клеточных мембран. Уменьшение частоты обострений хронической обструктивной болезни легких служит доказательством значимых клинических эффектов амброксола. Эффект анестезии слизистых оболочек относят к новому фармакологическому действию амброксола, полезному в терапии острого бронхита и ОРВИ. Эффективность и безопасность применения амброксола в клинической практике испытана полувековым опытом его назначения. Современная стратегия муколитической терапии способна существенно улучшить качество лечения и прогноз пациентов, имеющих острые и хронические легочные заболевания с гиперсекрецией трахеобронхиального секрета, нарушениями мукоцилиарного клиренса и непродуктивным кашлем.

Ключевые слова: амброксол, муколитическая терапия, мукоцилиарный клиренс, секретолитическая активность, мукокинетическая активность, хронические легочные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Новая стратегия муколитической терапии в современной врачебной практике. Терапия. 2018;1(19):43–53

NEW STRATEGY OF MUCOLYTIC THERAPY IN MODERN MEDICAL PRACTICE

S.L. BABAK, M.V. GORBUNOVA, A.G. MALYAVIN

The Department of phthiology and pulmonology of general medicine Department of A.I. Yevdokimov, Moscow

Long-time medical observations of ambroxol use attract more and more attention nowadays. It is ambroxol, which belongs to mucolytics and solventias (expectorants) is considered to be a substance, having an active influence at basic mechanisms of bronchial mucus physiological production and transportation. Due to these features the main indication to its prescription is "secretolytic" therapy of acute and chronic pulmonary diseases, associated with tracheobronchial secret hypersecretion and disorder of its transportation. The aim of current review is estimation of pharmacological and clinical data concerning secretolytic and

mucokinetic activity of ambroxol and grounding of a new strategy of its use in practice of internal medicine. Retrospective analysis of the results of pharmacological and clinical research works of national and foreign authors for the period from 1967 to 2017 was used. The research data with adequate design from "proper clinical practice" positions (GCP) and evidentiary medicine were included. It was made a conclusion, that ambroxol as a medicament has a row of original characteristics including: 1) high secretolytic activity stimulating the mucosal clearance, expectoration of the secret and reduce of productive cough, 2) antiinflammatory and antioxidative activity, 3) local analgesic (anaesthetic) effect by means of blocking of sodium channels of cellular membranes. The reduce of frequency of chronic obstructive pulmonary disease recidives proves the significance of ambroxol clinical effects. Effect of tunicas mucosa anaesthesia is related to a new pharmacological effect of ambroxol, which could be useful in acute bronchitis and ARVI infection therapy. The efficacy and safety of ambroxol clinical practice use has been tested by almost half-century experience of its prescription. Modern strategy of mucolytic therapy is able to improve significantly the quality of treatment and prognosis of patients with acute and chronic pulmonary diseases with tracheobronchial secret hypersecretion, mucociliar clearance disorders and non-productive cough.

Key words: ambroxol, mucolytic therapy, muco-ciliary clearance, secretolytic activity, mucokinetic activity, chronic pulmonary diseases, chronic obstructive pulmonary disease.

The authors claim about the absence of possible conflicts of interests.

For citation: Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. New strategy of mucolytic therapy in modern medical practice. *Therapy*. 2018;1(19): 43–53

ВВЕДЕНИЕ

Гиперсекреция трахеобронхиального секрета в дыхательных путях является характерной особенностью острых и хронических легочных заболеваний, таких как острый и хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь и бронхиальная астма. Регулярный кашель с экспекторацией мокроты (продуктивный кашель) вместе с нарушениями мукоцилиарного клиренса (МЦК) являются значимыми при клинической оценке тяжести легочного заболевания и аргументом в пользу назначения муколитических и мукоактивных препаратов. Основной механизм действия современных муколитических средств состоит в воздействии на характер секрета (снижение вязкости), объем и характер мобилизации мокроты через их взаимодействие с эпителием бронхов и бронхиол [1].

Современная классификация мукоактивных препаратов проста и базируется на их основном действии. Принято выделять экспекторанты (отхаркивающие), муколитики, мукокинетики и мукорегуляторы. Такие средства, как экспекторанты, усиливают секрецию муцинов и повышают их гидратацию (гвайфенезин, гипертонический раствор). Муколитики существенно уменьшают вязкость слизи (N-ацетилцистеин, карбоцистеин, дорназа альфа). Мукокинетики активно изменяют активность движения ресничек, что повышает мобилизацию секрета и облегчает кашель (амброксол, β_2 -адреноагонисты, сурфактант) [2].

В настоящее время пристальное внимание обращено к яркому представителю вазициноидов амброксолу — единственному метаболиту бромгексина, обладающему выраженным стимулирующим влиянием на МЦК. Отмечается существенное нарастание числа рандомизированных клинических исследований, изучающих его эффективность при респираторных заболеваниях с гиперсекрецией секрета при ХОБЛ [3], обострениях хронического бронхита [4–8], у пациентов с муковисцидозом [9, 10], при терапии новорожденных с болезнью гиалиновых мембран (респираторный дистресс-синдром новорожденных) [11, 12], у пациентов с бронхиальной астмой [13], при антиоксидантной терапии [14], для предупреждения бронхолегочных осложнений после торакальных вмешательств [15], при острых заболеваниях верхних дыхательных путей [16], легочных альвеолярных протеинозах [17]. В экспериментальных работах на животных изучается возможность использования амброксола для уменьшения фиброобразования легочной ткани [18].

ХИМИЧЕСКАЯ ФОРМУЛА И СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЫ

Амброксол представляет собой производное бензиламинов — транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил) амино] циклогексанола гидрохлорид. По своей химической формуле амброксола гидрохлорид представляет собой активный N-десметил-метаболит бромгексина — синтетического производного алкалоида вазицина — вещества, получаемого путем экстракции из травы

Adhatoda vasica (Адатода сосудистая), которая последние девять столетий известна в аюрведической медицине арабских и европейских стран как противовоспалительное, обезболивающее, отхаркивающее, диуретическое, противоастматическое и abortивное средство, обладающее к тому же антисептическими, инсектицидными, успокоительными и противоспазматическими свойствами. Амброксол отличается от бромгексина отсутствием метильной группы и наличием гидроксильной группы в пара-транспозиции циклогексильного кольца (рис. 1).



ПЕРВИЧНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АМБРОКСОЛА

Механизмы действия амброксола были тщательно исследованы в многочисленных фармакологических и клинических исследованиях на животных. Они разнообразны и включают мукокинетическое действие [19], мукоцилиарную активность [19], стимуляцию продукции сурфактанта [20, 21], противовоспалительное и антиоксидантное действие [22], а также локальные обезболивающие (анестетические) свойства [23, 24]. Рассмотрим подробнее некоторые из них.

Мукокинетическое действие

В исследованиях на животных (анестезированные кролики и морские свинки) амброксол достоверно и дозозависимо повышал бронхиальную секрецию [25]. Кроме того, он достоверно увеличивался объем жидкости в респираторном тракте животных (кролики) в течение 9 ч после назначения препарата [26]. Когда амброксол вводился интратрахеально (хорьки и собаки), дозозависимо повышалась секреция гликопротеинов муцинов [27]. Очевидно, что амброксол оказывает выраженный мукокинетический дозозависимый эффект. Наилучшим способом введения амброксола для прямого интратрахеального действия следует признать ингаляционный путь доставки (небулайзерная терапия).

Мукоцилиарная активность

В исследованиях на изолированных бронхолегочных препаратах (крысы, хомячки, кошки) амброксол усиливал цилиарную активность [28].

Достоверное усиление частоты цилиарных сокращений под действием амброксола установлено в клетках трахеи морских свинок [19]. В исследовании *in situ* дозозависимый эффект усиления клиренса слизи отмечен у амброксола при его топическом назначении [29]. Очевидно, что высокая мукоцилиарная активность присуща амброксолу, особенно при его топическом интрабронхиальном назначении.

Стимуляция сурфактанта

В ряду мукоактивных средств амброксол обладает уникальными свойствами благодаря своей химической формуле. Он способен активировать сурфактантную систему легких. Хорошо известно, что сурфактант (поверхностно-активное вещество) может блокировать прилипание слизи к стенкам бронхиального дерева. Это способствует усилению транспорта слизи [30].

Амброксол, единственный среди муколитиков, активно стимулирует продукцию сурфактанта пневмоцитами (альвеолоцитами) II типа и клетками Клара [31]. Подтверждением тому является увеличение числа меченых предшественников альвеолярного фосфатидилхолина в пластинчатом теле альвеолоцитов II типа (высокие поверхностно-активные свойства сурфактанта объясняются присутствием в нем дипальмитоилфосфатидилхолина). Регуляция уровня сурфактанта, возможно, является основным механизмом защиты от вирусов гриппа А [32]. У лабораторных животных, леченных амброксолом в дозах 100 и 200 мг/кг перорально в течение 3 и 6 дней, наблюдался выраженный объемный рост альвеолоцитов II типа с достоверным увеличением процентного соотношения пластинчатых тел к общей площади альвеолярной ткани [33]. Лечение амброксолом (200 мг/(кг×сут) перорально) сопровождалось увеличением числа включений (инкорпораций) ³H-пальмитиновой кислоты в альвеолярную ткань, что приводило к повышению синтеза легочного сурфактанта [34, 35]. Стимуляция сурфактанта отмечена в исследованиях на недоношенных и новорожденных особях. Терапия беременных крольчих амброксолом (50 мг/кг внутривенно) на 24–26 день беременности приводила к улучшению легочной функции недоношенных плодов [36]. Интересно, что у преждевременно извлеченных недоношенных плодов, получавших внутривенно амброксол, обнаружилось достоверное увеличение числа зрелых альвеол [37]. Назначение амброксола [4 мг/(кг×сут)] беременным животным на 21–24 день гестации сопровождалось улучшением созревания легочной ткани у 25-дневных преждевременно извлеченных недоношенных кроликов [38].

Действие амброксола на сурфактант изучалось у взрослых животных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). У взрослых мини-пигов

(карликовых свиней) ОРДС вызывался аспирацией соляной кислоты. Терапия амброксолом привела к выживанию всех леченых особей, в то время как в контрольной группе все животные погибли в течение 12 ч [39]. Очевидно, что активация сурфактантной системы легких амброксолом способствует нормализации мукоцилиарного транспорта. Усиление выработки сурфактанта альвеолоцитами II типа под действием амброксола является главным защитным механизмом, способным противодействовать вирусной инфекции и острому поражению легочной ткани (ОРДС). Наилучшим способом доставки амброксола является ингаляционный путь для прямого внутрибронхиального действия.

Антиоксидантная и противовоспалительная активность

Способность амброксола поглощать свободные радикалы была изучена и документирована в серии исследований [40–44]. Они демонстрируют способность амброксола к защите легочной системы от оксидативного стресса и свободных радикалов, образующихся при вдыхании табачного дыма, ингаляции токсических веществ, а также активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов [45]. Так, назначение амброксола защищало сердце мыши от перекисного окисления липидов, индуцированного назначением цитостатиков (доксорубинин) [46].

Противовоспалительные свойства амброксола исследованы при оценке воспалительных эффектов нейтрофилов, макрофагов и тучных клеток.

Доказано, что амброксол способен:

- 1) подавлять продукцию супероксид-аниона и хлорноватистой кислоты (НОСl);
- 2) сдерживать экзоцитоз эластазы и первичных миелопероксидаз позитивных гранул;
- 3) нарушать продукцию НОСl путем уменьшения доступа к миелопероксидазе;
- 4) непосредственно поглощать НОСl и защищать α 1-антитрипсин от нейтрофильно индуцированной инактивации;
- 5) восстанавливать мощность антипротеазных комплексов;
- 6) инактивировать эластазы [47].

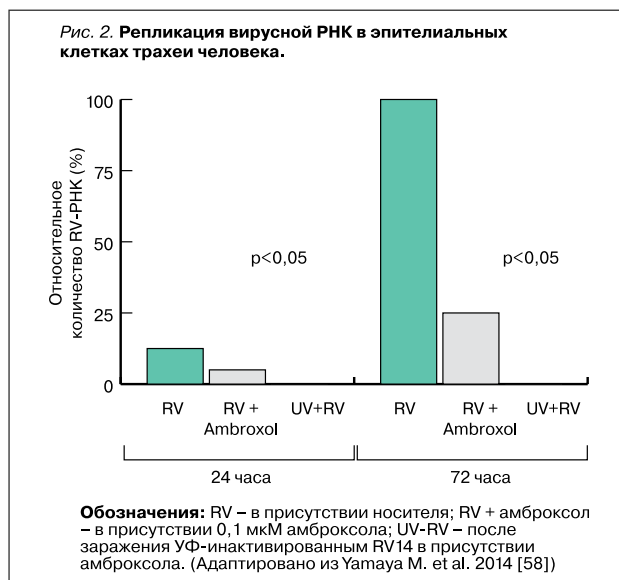
Амброксол достоверно снижает индуцированный липополисахаридом синтез цитокинов в альвеолярных макрофагах крыс и липополисахарид-индуцированную продукцию оксида азота [48, 49].

Амброксол достоверно уменьшает уровень гистамина и высвобождение фактора роста тучных клеток и моноцитов легких, кожи и кишечника. Указанные реакции ответственны за развитие острой фазы реакции гиперчувствительности немедленного типа с высвобождением гистамина, который приводит к сокращению гладких мышц, вазодилатации и усилению сосудистой проницае-

мости. Доказано, что амброксол уменьшает бронхиальную констрикцию путем подавления выброса гистамина и лейкотриенов [50–52].

Противовоспалительные свойства амброксола были дополнительно изучены в острой модели повреждения легких. Амброксол уменьшал липополисахарид-индуцированное легочное кровотечение, отек, экссудацию и нейтрофильную инфильтрацию. При терапии амброксолом достоверно уменьшались концентрация белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 и трансформирующего ростового фактора β_1 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [53, 54]. Нужно отметить, что в серии исследований амброксола установлен его защитный эффект в отношении легочной ткани [55–56]. При гриппозной инфекции амброксол подавлял размножение (мультиплицирование) вируса в жидких средах дыхательных путей, что достоверно повышало выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппа А [57]. Интерес представляет влияние амброксола на 14-й тип риновирусной инфекции RV14 (основной в группе риновирусов) в первичной культуре эпителиальных клеток трахеи человека. Амброксол уменьшал титры RV14 и концентрации цитокинов (интерлейкинов-1 β , 6 и 8), снижал экспрессию ICAM-1 и количество кислых эндосом, уменьшал активацию фактора транскрипции ядерного фактора κ B (NF- κ B) в ядре [58] (рис. 2).

Рис. 2. Репликация вирусной РНК в эпителиальных клетках трахеи человека.



Таким образом, антиоксидантные свойства амброксола как вещества, поглощающего свободные радикалы, не вызывают сомнений. Противовоспалительное действие амброксола связано с активным подавлением высвобождения гистамина и уменьшением синтеза лейкотриенов в ткани легкого, что обеспечивает защитную функцию при остром поражении легкого (ОРДС) или вирусной инфекции дыхательных путей.

Местный (локальный) обезболивающий (анестезирующий) эффект

Несмотря на то что местное анестезирующее свойство амброксола было описано впервые в 1977 г., его основной молекулярный механизм действия был мало понятен. В настоящее время имеются неопровержимые доказательства того, что амброксол является мощным ингибитором нейронного вольтаж-зависимого натриевого канала, с чем и связывают его локальное анестезирующее действие [59]. Очевидно, что этот эффект амброксола, связанный с ингибированием нейронного натриевого канала, способен обеспечить подавление кашля и болевого компонента (першение в горле) при острых респираторных инфекциях дыхательных путей.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕТАБОЛИЗМ

Существует многообразие лекарственных форм амброксола: внутривенные и внутримышечные растворы, сиропы, гранулы, таблетки, капсулы, суппозитории и медленно высвобождающиеся оральные препараты. После внутривенной инфузии амброксола его общий плазматический клиренс составит 660 мл/мин, в то время как почечный клиренс 53 мл/мин, не превышая 8% от общего [60].

Объемное распределение амброксола высокое (около 560 л, с более чем 17-кратным преобладанием в легких по сравнению с плазмой крови), в силу чего период его полувыведения признается длительным (10 ч). Абсолютная биодоступность после перорального приема составит 79%, а устойчивый дозозависимый эффект сохраняется в диапазоне от 30 до 500 мг для таблетированных форм. Абсорбция (поглощение) быстрое, T_{max} 1,6 ч. Связывание с белками плазмы составляет 90% [61].

Амброксол в основном выводится из организма посредством биотрансформации, в которой первая фаза представлена метаболитами 3,5-дибромантраниловой кислоты, а вторая — разнообразными глюкуронамидами. Как было показано, цитохром P450 3A4 ответственен за оксидативный метаболизм амброксола. Однако никаких существенных взаимодействий «лекарство—лекарство» при назначении амброксола установлено не было [62].

Таким образом, разнообразные формы амброксола обладают длительными клиническими эффектами с большим «терапевтическим окном» дозирования. Отмечено быстрое, устойчивое распределение амброксола в плазме с преимущественным накоплением в ткани легкого. Лекарственных взаимодействий амброксола с другими лекарственными средствами в границах терапевтических дозировок не установлено.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ АМБРОКСОЛА

Анализ клинических данных о применении мукоактивных субстанций в терапии неинфекционных заболеваний человека сопряжен с рядом существенных трудностей. Во-первых, подавляющее число исследований выполнено более 40 лет назад, когда руководство по «надлежащей клинической практике» (GCP) не являлось общепринятым. Во-вторых, исследование механизмов легочных заболеваний, ассоциированных с кашлем и продукцией мокроты, находилось тогда в «зачаточном» состоянии. Зачастую отсутствовали согласительные документы по диагностике и лечению хронических респираторных заболеваний, например бронхита, ХОБЛ, эмфиземы, бронхиальной астмы [63].

Клиническая оценка влияния хронического кашля с продукцией мокроты на заболеваемость и смертность пациентов с легочной патологией исследовалась в середине 90-х гг. XX в. Установлено, что у пациентов с гиперсекрецией мокроты 54% случаев смертей вызывалось инфекцией нижних дыхательных путей в сравнении с 28% у пациентов без гиперсекреции мокроты. Хроническая гиперсекреция мокроты стала признаваться достоверным предиктором смерти больных ХОБЛ, ассоциированной с инфекцией нижних дыхательных путей (относительный риск 3,5), в отличие от аналогичных смертей без такой инфекции (относительный риск 0,9) [64].

Это позволило изменить взгляд на дальнейшие исследования мукоактивных препаратов. Первичными конечными точками клинических исследований стали:

- 1) влияние препарата на смертность;
- 2) влияние препарата на обострения болезни;
- 3) влияние препарата на состояние здоровья и качество жизни.

Из базы данных клинических исследований амброксола нами были отобраны 92 исследования, отвечающие требованиям GCP и применимые для правильной оценки клинической эффективности при лечении острых и хронических заболеваний нижних дыхательных путей у взрослых и детей.

Эффекты лечения амброксомом взрослых

Все исследования нами подразделялись на кратковременные (<2 нед) и долгосрочные (>4 нед). Учитывая требование рандомизации, ослепления, наличия групп плацебо или активного контроля, только 3 из 24 краткосрочных и 7 из 12 долгосрочных исследований были включены в анализ. Несмотря на положительные результаты, остальные 68 исследований не рассматривались по причине плохого дизайна (открытое, не контролируемое, небольшое число пациентов, малопонятные разовые дозы).

Кратковременные исследования (<2 нед).

Первичные конечные точки кратковременных исследований нацелены на изменение респираторных симптомов, количества/качества слизи, продуктивности кашля, откашливания слизи, показателей проходимости воздуха по бронхиальному дереву (объем форсированного выдоха за 1 с [ОФВ1]), пиковая скорость выдоха [ПСВ]). Три исследования отмечают выраженную клиническую эффективность амброксола в улучшении респираторных симптомов, облегчении откашливания, уменьшении образования слизи [65], снижении объема и вязкости мокроты [4], уменьшение числа пациентов, не отвечающих на терапию [66]. Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась во всех выбранных исследованиях, и, как ожидалось, амброксол не оказывал влияния на показатель ОФВ1, ни на ПСВ [4, 65–67]. В исследовании Germouty и Jigou-Najou (1987), в котором амброксол назначался вместе с антибиотиком и приводилось сравнение клинической эффективности комбинации в сравнении с плацебо, установлено, что он повышает концентрацию антибиотика в легочной ткани и слизи, что является уникальным свойством этого мукоактивного вещества [67]. В двойном плацебо-контролируемом исследовании Frascini (1988) 60 больным ХОБЛ с гнойной мокротой, разделенных на 3 группы, назначался амоксицилин, эритромицин или цефуроксим (все по 1500 мг/сут) вместе с амброксолом (90 мг/сут) в течение 7 дней. Уровень антибиотиков измерялся в плазме и бронхиальном секрете на 1-й и 7-й дни после 4-го и 8-го ч от приема лекарства. В сравнении с плацебо комбинация с амброксолом достоверно повышала уровень антибиотика в бронхиальном секрете ($p < 0,05$), но не в плазме [68] (рис. 3).

Эффекты краткосрочного влияния амброксола на легочный МЦК изучался в группе пациентов с ХОБЛ с нарушениями МЦК. У больных ХОБЛ с выраженным нарушением МЦК амброксол досто-

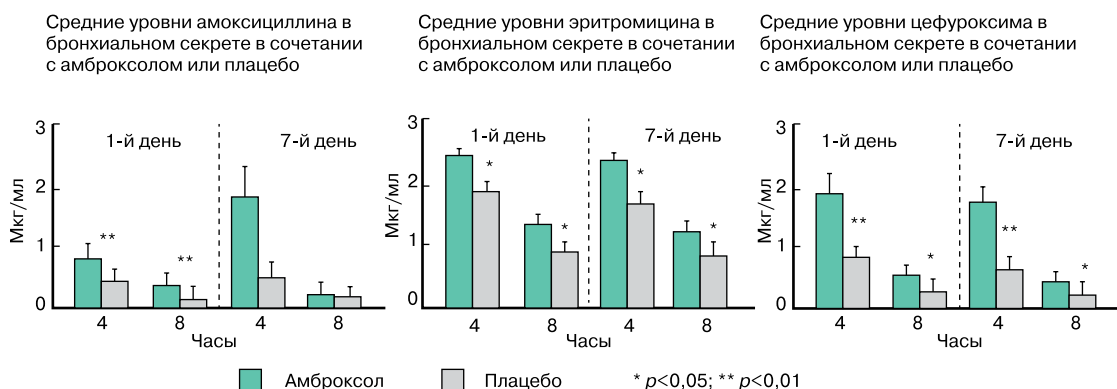
верно улучшал клиренс, хотя общие изменения оставались умеренными [4]. Однако в исследованиях по изучению индекса проникновения (т.е. насколько глубоко в дыхательных путях распространяются меченные радиоактивные частицы вещества) амброксол достоверно его увеличивал в каждом наблюдении. Полученные результаты позволяют предполагать, что амброксол уменьшает обструкцию мелких воздухоносных путей (бронхиолы и бронхи) за счет усиления клиренса мокроты. Такое же влияние на индекс проникновения наблюдался также у бромгексина в отличие от других муколитиков (гуайфенесин, 2-меркаптоэтана сульфонат, N-ацетилцистеин, которые никогда не обнаруживали подобных эффектов [69].

Долгосрочные исследования (>4 нед). Пять отобранных исследований являлись рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми [5, 70–73]. В 5 из 7 исследований длительность терапии амброксолом превышала 6 мес, и первичными конечными точками в 4 из них являлись частота обострений ХОБЛ и число дней нетрудоспособности [71]. Вторичные конечные точки исследования оценивали объем мокроты, физическое состояние, симптомы заболевания (кашель и продукцию мокроты), а также показатели ФВД. Доза амброксола составляла 75 мг/сут в исследованиях продолжительностью ≥ 6 мес и 120 мг/сут в 2 исследованиях продолжительностью в 4 нед [73].

В исследовании АМЕТИСТ (2004) назначение больших доз амброксола (120 мг/сут) пациентам с ХОБЛ, не использующим ингаляционные глюкокортикостероиды, приводило к максимальному снижению числа обострений, дней нетрудоспособности и числа госпитализаций [7]. Отмечено, что обострения заболевания (в особенности связанные с госпитализацией) значительно удорожают стоимость лечения больных ХОБЛ [74].

Установлено, что терапия амброксолом не изменяла показателей ФВД. Амброксол не оказывал

Рис. 3. Эффекты амброксола на биодоступность антибиотиков. Уровень антибиотиков измерялся в плазме и бронхиальном секрете на 1-й и 7-й дни после 4-го и 8-го ч от приема лекарства. 202) (Адаптировано из Frascini F. et al. 1988 [70])



влияния на симптомы заболевания, определяемые по результатам анкетирования качества жизни больных ХОБЛ. Несмотря на хороший дизайн исследования (критерии включения/исключения, статистические методы), размер выборки и длительность наблюдения не полностью соответствовали требованиям полной оценки опросника QoL [75]. Слабое влияние амброксола на респираторные симптомы объясняется малой продолжительностью муколитической терапии, поскольку в большинстве исследований влияния пролонгированных бронходилататоров, ингаляционных стероидов на пациентов с ХОБЛ предусматривается продолжительность терапии не менее 1 года.

Клиническая безопасность амброксола

В форме лекарства амброксол появился на рынке с 1973 г. Безопасность применения амброксола основывается на его применении более чем у 15 000 пациентов более чем в 100 исследованиях, на общей группе в 4,789,563 пациенто-лет, о чем официально сообщалось в Periodic Safety Update Report. К редко встречаемым реакциям на применение амброксола можно отнести кожные высыпания, тошноту и рвоту, боли в животе, диспепсию, анафилактические реакции. Частота встречаемости нежелательных реакций не превышала таковую для других мукоактивных препаратов. Амброксол может быть в целом расценен как высоко безопасная мукоактивная субстанция, он хорошо переносится взрослыми и детьми [76].

СОВРЕМЕННАЯ ДОКТРИНА МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В ходе многолетней врачебной практики амброксол признается субстанцией, активно влияющей на базовые механизмы физиологической продукции и транспорта бронхиальной слизи. Он обладает выраженным муколитическим и секретомоторным действием, восстанавливает физиологические механизмы очистки дыхательных путей, способствует предотвращению «прилипания» вязкого секрета, снижает сопротивление дыхательных путей и способствует бронхоальвеолярной аэрации. Благодаря своим уникальным механизмам действия амброксол в состоянии восстановить и улучшить защиту легких от инфекции (естественные защитные силы). Он оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, полезные с точки зрения уравнивания воспалительных реакций, облегчения симптомов кашля и простуды [76].

Анализ клинических свойств амброксола указывает на необходимость его использования в схемах лекарственной терапии у пациентов с бронхолегочными заболеваниями и гиперсекрецией слизи. Таким

образом, очерчивается основная группа пациентов, у которых муколитическая терапия способна уменьшить число обострений заболевания и создает условия для постоянного поддержания «бронхиальной гигиены». В силу этого **показаниями к применению амброксола являются:**

- E84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями.
- J01 Острый синусит.
- J02 Острый фарингит.
- J04 Острый ларингит и трахеит.
- J04.1 Острый трахеит.
- J18 Пневмония без уточнения возбудителя.
- J20 Острый бронхит.
- J20-J22 Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей.
- J22 Острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей неуточненная.
- J31 Хронический ринит, назофарингит и фарингит.
- J32 Хронический синусит.
- J37 Хронический ларингит и ларинготрахеит.
- J40 Бронхит, не уточненный как острый или хронический.
- J40-J47 Хронические болезни нижних дыхательных путей.
- J42 Хронический бронхит неуточненный.
- J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь.
- J45 Астма.
- J47 Бронхоэктатическая болезнь [bronхоэктаз].
- P22 Дыхательное расстройство у новорожденного [дистресс].
- R05 Кашель.
- R09.3 Мокрота.
- Z100 КЛАСС XXII Хирургическая практика.

Средние суточные дозы амброксола

Даже допуская вариации дозировок амброксола, разумным считается диапазон от 1,2 до 6 мг/кг массы тела. Внутри данного диапазона амброксол не имеет значимых побочных эффектов. Необходимо помнить, что максимальную суточную дозу необходимо разделить на 2–3 приема, связав их с приемами пищи. От вечернего/ночного приема лекарства рекомендовано воздержаться из-за снижения активности реснитчатого эпителия в период сна. Надо признать, что такая рекомендация не имеет жесткого характера.

Способ доставки амброксола

Установлено, что чем выше концентрация и «прямота» действия (отсутствие дополнительного метаболизма), тем выраженнее эффекты амброксола. Рекомендуется инициировать терапию амброксомом с ингаляционного пути введения посредством небулайзера непосредственно в трахеобронхиальный отдел дыхательной системы.

Преимущества неоспоримы:

- 1) очевидная возможность широкого варьирования дозы;
- 2) местные анестезирующие эффекты амброксола (прекращается першение и уменьшается кашель);
- 3) высокая локальная концентрация препарата.

Кроме того, мелкая дисперсия и значительная респираторная фракция обеспечивают проникновение лекарства в дистальные отделы бронхов, позволяя реализовывать прямое муколитическое, секретомоторное, противовоспалительное и антиоксидантное действие. Изменение агрегатного состояния раствора при небулизации вызывает его охлаждение, поэтому для правильной ингаляционной терапии амброксол необходимо согреть до 26–29 °С (чтобы не вызвать рефлекторного кашля и бронхоспазма). Продолжительность ингаляционной терапии должна составлять 7 дней, несмотря на то что первые эффекты возможны уже через 1,5–3 ч от ее начала. На практике активная фаза муколитической терапии никогда не бывает меньше 7 дней, да и простудные проявления проходят обычно к 7 дню. Именно в эти семь дней существует высокая необходимость обеспечения эффективного муколитического и секретомоторного действия для поддержания адекватного МЦК.

Амброксол разумно использовать для противовоспалительной и антиоксидантной терапии пациентов с хроническими заболеваниями легких (например, ХОБЛ). В таком случае назначают прием таблетированных форм препарата (для взрослых). Действие амброксола по защите легочной ткани начинается на 2 нед терапии, в связи с чем рекомендуется длительная схема применения пролонгированных форм амброксола в среднесуточной дозе 75–120 мг/сут, длительностью от 1 до 12 мес. Безопасность и эффективность такой терапии доказана в исследовании АМЕРИСТ [7]. Длительная терапия амброксолом также необходима при остром поражении легких, когда воздействие на сурфактантную систему является первоочередной задачей. В таких случаях целесообразна как внутривенная, так и ингаляционная достав-

ка препарата в течение 6–8 мес. Рекомендуются средние суточные терапевтические дозы, исходя из веса тела пациента. Сочетание внутривенного и ингаляционного путей доставки амброксола у пациентов с пневмонией повышает потенциал антибиотикотерапии, поскольку происходит усиление накопления лекарства в пораженном легком. Очевидно, что длительность такого лечения должна превышать одну неделю. В этом случае можно ожидать развития антиоксидантных и противовоспалительных эффектов амброксола. Применение указанной схемы в течение одного месяца формирует устойчивую «барьерную защиту» у лиц, перенесших пневмонию. У таких пациентов отмечено уменьшение риска последующих рецидивов вирусных инфекций и вероятности простудных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразные лекарственные формы амброксола хорошо изучены при различных формах острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Новое прочтение свойств амброксола с позиции «медицины, основанной на доказательствах», открывает новую страницу современной доктрины муколитической терапии. Многофункциональная концепция муколитической терапии амброксолом основана на знании особенностей фармакокинетики и метаболизма препарата, установленных в ходе научных исследований. Руководствуясь почти полувековым опытом использования различных лекарственных форм амброксола, разумно применять в широкой терапевтической практике различные схемы терапии этим препаратом. Современные схемы муколитической терапии позволяют практикующему врачу добиваться уменьшения числа обострений и госпитализаций пациентов с хроническими легочными заболеваниями, а значит, существенно влияют на прогноз и течение хронического заболевания с гиперсекрецией слизи и нарушениями физиологического механизма мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета.



ЛИТЕРАТУРА

1. Houtmeyers E., Gosselink R., Gayan-Ramirez G., Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur. Respir. J.* 1999;14(2):452-67. PMID: 10515429.
2. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir. Care.* 2007;52(9):1176-93; discussion 1193-7. PMID: 17716385.
3. Fabbri L., Pauwels R.A., Hurd S.S.; GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary updated 2003. *COPD.* 2004;1(1):105-41; discussion 103-4. DOI: 10.1081/COPD-120030163.
4. Olivieri D., Zavattini G., Tomasini G., Daniotti S., Bonsignore G., Ferrara G., Carnimeo N., Chianese R., Catena E., Marcatili S. et al. Zavattini G., Tomasini G. et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration.* 1987;51(Suppl 1):42-51. PMID: 3299567.

5. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosolvan retard). An open, long-term, multicenter study in 5,635 patients. *Respiration*. 1989;55(Suppl):84-96. PMID: 2682872.
6. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases: systematic review. *BMJ*. 2001;322(7297):1271-4. PMID: PMC31920.
7. Malerba M., Ponticciello A., Radaeli A., Bensi G., Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004;17(1):27-34. DOI: 10.1016/j.pupt.2003.08.004.
8. Poole P.J., Black P.N. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD: therapeutic potential of mucolytic agents. *Am. J. Respir. Med.* 2003;2(5):367-70. PMID: 14719989.
9. Caramia G., Gagliardini R., Ruffini E., Osimani P., Nobilini A. The management of cystic fibrosis with carbocysteine lysine salt: single-blind comparative study with ambroxol hydrochloride. *J. Int. Med. Res.* 1995;23(4):284-93. DOI: 10.1177/030006059502300409.
10. Ratjen F., Wönne R., Posselt H.G., Stöver B., Hofmann D., Bender S.W. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 1985;144(4):374-8. PMID: 3908111.
11. Luerti M., Lazzarin A., Corbella E., Zavattini G. An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): Multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med.* 1987;15(3):227-38. PMID: 3323457.
12. Wauer R.R., Schmalisch G., Böhme B., Arand J., Lehmann D. Randomized double-blind trial of Ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 1992;151(5):357-63. PMID: 1396891.
13. Siemiejko Z., Obrzut D., Rogalewska A. [Value of ambroxol in treatment of bronchial asthma and spastic bronchitis]. *Pol. Tyg. Lek.* 1991;46(22-23):424-7. PMID: 1669082.
14. Gillissen A., Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir. Med.* 1998;92(4):609-23. PMID: 9659525.
15. Fegiz G. Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: double-blind Italian multicenter clinical study versus placebo. *Lung.* 1991;169(2):69-76. PMID: 1688356.
16. Szmeja Z., Golusiński W., Mielcarek-Kuchta D., Laczowska-Przybylska J. [Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II]. *Otolaryngol. Pol.* 1997;51(5):480-6. PMID: 9557050.
17. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern. Med.* 2002;41(12):1175-8. PMID: 12521210.
18. Zhi Q.M., Yang L.T., Sun H.C. Protective effect of ambroxol against paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. *Intern. Med.* 2011;50(18):1879-87. PMID: 21921364.
19. Disse B.G., Ziegler H.W. Pharmacodynamic mechanism and therapeutic activity of ambroxol in animal experiments. *Respiration*. 1987;51(Suppl 1):15-22. PMID: 3602598.
20. Beubler E., Fischer R., Untersteiner G., Strohmaier W. Influence of the Surfactant Tyloxapol on Mucociliary Clearance in Human Respiratory Cystic Fibrosis Cells. *Pharmacology*. 2016;98(1-2):1-3. DOI: 10.1159/000444589.
21. Robertson B. Pharmacological stimulation of surfactant secretion and surface-rant replacement. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1985;142:63-70. PMID: 3860397.
22. Pfeifer S., Zissel G., Kienast K., Müller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur. J. Med. Res.* 1997;2(3):129-32. PMID: 9113503.
23. Weiser T., Wilson N. Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal Na(+) channels by the secretolytic ambroxol. *Mol. Pharmacol.* 2002;62(3):433-8. PMID: 12181417.
24. Weiser T. Comparison of the effects of four Na+ channel analgesics on TTX-resistant Na+ currents in rat sensory neurons and recombinant Nav1.2 channels. *Neurosci. Lett.* 2006;395(3):179-84. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.10.058.
25. Pueschmann S., Engelhorn R. [Pharmacological study on the bromhexine metabolite ambroxol (author's transl)]. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(5a):889-98. PMID: 581987.
26. Miyata T., Kai H., Saito M., Okano Y., Takahama K., Nakagawa Мю, Kojima S. [Effects of ambroxol on pulmonary surfactant--analysis of the fatty acid composition of phosphatidylcholine in the sputum and normal respiratory tract fluid in rabbits]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1986;88(1):57-64. PMID: 3758876.
27. Kyle H., Robinson N.P., Widdicombe J.G. Mucus secretion by tracheas of ferret and dog. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987;70(1):14-22. PMID: 3817064.
28. Irvani J., Melville G.N. Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs. *Respiration*. 1974;31(4):350-7. PMID: 4152276.
29. Bossi R., Braga P.C., Allegra L. [Ambroxol and mucociliary transport]. *Arch. Monaldi*. 1984;39(3):227-33. PMID: 6536233.
30. Sanderson R.J., Paul G.W., Vatter A.E., Filley G.F. Morphological and physical basis for lung surfactant action. *Respir. Physiol.* 1976;27(3):379-92. PMID: 989610.
31. Wirtz H.R. [Effect of ambroxol on surfactant secretion and synthesis in isolated type II alveolar cells]. *Pneumologie*. 2000;54(7):278-83. DOI: 10.1055/s-2000-4452.
32. Kido H., Okumura Y., Yamada H., Mizuno D., Higashi Y., Yano M. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential. *Biol. Chem.* 2004; 385(11):1029-34. DOI: 10.1515/ BC.2004.133.
33. Cerutti P., Kapanci Y. Effects of metabolite VIII of bromexine (Na 872) on type II epithelium of the lung: an experimental and morphological study with reference to surfactant secretion. *Respiration*. 1979;37(5):241-51. PMID: 582471.
34. Elemer G., Kapanci Y. Effect of ambroxol on pneumocyte Type II cell. A morphological and biochemical study. *Curr. Probl. Clin. Biochem.* 1983;13:47-55. PMID: 6653149.
35. Tahvanainen J., Hallman M. Surfactant abnormality after endotoxin-induced lung injury in guinea-pigs. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987;71(4):250-8. PMID: 3319662.
36. Lachmann B., Tischer A.B., Grossmann G., Robertson B. Lung compliance and alveolar expansion in the artificially ventilated premature newborn rabbit after maternal treatment with ambroxol. *Respiration*. 1981;42(3):209-16. PMID: 7313347.

37. Lachmann B., Fujiwara T., Chida S., Morita T., Konishi M., Nakamura K., Maeta H. Surfactant replacement therapy in the experimental adult respiratory distress syndrome (ARDS). Pulmonary Surfactant System. Amsterdam: Elsevier, 1983:231-5.
38. Van Petten G.R., Mears G.J., Taylor P.J. The effects of NA872 on pulmonary maturation in the fetal lamb and rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978;130(1):35-40. PMID: 579566.
39. Dauberschmidt R., Kuckelt W., Bender V., Hieronymi U., Mrochen H., Winsel K., Zinsmeyer J., Meyer M. Effects of bromhexine metabolite VIII (NA 872) in an animal model of the respiratory distress syndrome. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980;16(2):135-43. PMID: 6783152.
40. Felix K., Pairet M., Zimmermann R. The antioxidative activity of the mucoregulatory agents: ambroxol, bromhexine and N-acetyl-L-cysteine. A pulse radiolysis study. *Life Sci.* 1996;59(14):1141-7. PMID: 8831801.
41. Gillissen A., Schärling B., Jaworska M., Bartling A., Rasche K., Schultze-Werninghaus G. Oxidant scavenger function of ambroxol in vitro: a comparison with N-acetylcysteine. *Res. Exp. Med (Berl).* 1997;196(6):389-98. PMID: 9089888.
42. Lee C.S., Jang Y.Y., Song J.S., Song J.H., Han E.S. Ambroxol inhibits peroxynitrite-induced damage of alpha1-antitrypsinase and free radical production in activated phagocytic cells. *Pharmacol. Toxicol.* 2002;91(3):140-9. PMID: 12427115.
43. Stetinová V., Herout V., Kvetina J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. *Clin. Exp. Med.* 2004;4(3):152-8. DOI: 10.1007/s10238-004-0050-3.
44. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur. J. Med. Res.* 2008;13(12):557-62. PMID: 19073395.
45. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K., Han E.S., Lee C.S. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol.* 2003;92(4):173-9. PMID: 12753420.
46. Nowak D., Pierscinski G., Drzewoski J. Ambroxol inhibits doxorubicin-induced lipid peroxidation in heart of mice. *Free Radic. Biol. Med.* 1995;19(5):659-63. PMID: 8529925.
47. Ottonello L., Arduino N., Bertolotto M., Dapino P., Mancini M., Dallegri F. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism. *Br. J. Pharmacol.* 2003;140(4):736-42. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705497.
48. Moretti M., Marchioni C.F. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol. Res.* 2007;55(4):249-54. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.12.006.
49. Severina I.S., Bussygina O.G., Pyatakova N.V., Khropov Y.V., Krasnoperov R.A. Ambroxol as an inhibitor of nitric oxide-dependent activation of soluble guanylate cyclase. *Eur. J. Pharmacol.* 2000;407(1-2):61-4. PMID: 11050291.
50. Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B., Brosthardt P., Braam U., Wolff H.H., Zwadlo-Klarwasser G. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm. Res.* 1999;48(2):86-93. DOI: 10.1007/s000110050421.
51. Gibbs B.F., Wolff H.H., Grabbe J. Ambroxol inhibits IgE-dependent mediator secretion from human skin mast cells. *Inflamm. Res.* 2000;49(Suppl 1):S17-8. DOI: 10.1007/PL00000162.
52. Fois G., Hobi N., Felder E., Ziegler A., Miklavc P., Walther P., Radermacher P., Haller T., Dietl P. A new role for an old drug: Ambroxol triggers lysosomal exocytosis via pH-dependent Ca²⁺ release from acidic Ca²⁺ stores. *Cell Calcium.* 2015;58(6):628-37. DOI: 10.1016/j.ceca.2015.10.002.
53. Su X., Wang L., Song Y., Bai C. Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):133-40. DOI: 10.1007/s00134-003-2001-y.
54. de Mey C., Peil H., Kölsch S., Bubeck J., Vix J.M. Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat. EBM-based clinical documentation. *Arzneimittelforschung.* 2008;58(11):557-68. DOI: 10.1055/s-0031-1296557.
55. Hong J.S., Ko H.H., Han E.S., Lee C.S. Inhibition of bleomycin-induced cell death in rat alveolar macrophages and human lung epithelial cells by ambroxol. *Biochem. Pharmacol.* 2003;66(7):1297-306. PMID: 14505809.
56. Koyama I., Matsunaga T., Harada T., Kikuno A., Hokari S., Komoda T. Ambroxol reduces LPS toxicity mediated by induction of alkaline phosphatases in rat lung. *Clin. Biochem.* 2004;37(8):688-93. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.02.004.
57. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M., Ide M., Yano M., Okumura Y., Kido H. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur. Respir. J.* 2002;19(5):952-8. PMID: 12030738.
58. Yamaya M., Nishimura H., Nadine L.K., Ota C., Kubo H., Nagatomi R. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch. Pharm. Res.* 2014;37(4):520-9. DOI: 10.1007/s12272-013-0210-7.
59. Leffler A., Reckzeh J., Nau C. Block of sensory neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;630(1-3):19-28. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.12.027.
60. Guo Z., Chen Y., Ding X., Huang C., Miao L. Simultaneous determination of ambroxol and salbutamol in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study. *Biomed. Chromatogr.* 2016;30(11):1789-95. DOI: 10.1002/bmc.3754.
61. Jauch R., Bozler G., Hammer R., Koss F.W., Karlsson M., Vitek E., Häring I., Beschke K., Hadamovsky S., Maass D., Wollmann R. [Ambroxol, studies of biotransformation in man and determination in biological samples [author's transl]]. *Arzneimittelforschung.* 1978;28(5a):904-11. PMID: 581989.
62. Ishiguro N., Senda C., Kishimoto W., Sakai K., Funae Y., Igarashi T. Identification of CYP3A4 as the predominant isoform responsible for the metabolism of ambroxol in human liver microsomes. *Xenobiotica.* 2000;30(1):71-80. PMID: 10659952.
63. Pride N.B., Vermeire P., Allegra L. Diagnostic labels applied to model case histories of chronic airflow obstruction. Responses to a questionnaire in 11 North American and Western European countries. *Eur. Respir. J.* 1989;2(8):702-9. PMID: 2806491.
64. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 1995;8(8):1333-8. PMID: 7489800.
65. Ericsson C.H., Juhász J., Jönsson E., Mossberg B. Ambroxol therapy in simple chronic bronchitis: effects on subjective symptoms and ventilatory function. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986;69(4):248-55. PMID: 3545883.

66. Matthys H., de Mey C., Carls C., Rys A., Geib A., Wittig T. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(8):700-11. DOI: 10.1055/s-0031-1300276.
67. Germouty J., Jirou-Najou J.L. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. Clinical trial in 120 patients at two different doses. *Respiration*. 1987;51(Suppl 1):37-41. PMID: 3299566.
68. Fraschini F., Scaglione F., Scarpazza G., Marchi F., Calzavara M. Effects of a mucolytic agent on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory diseases. *Current Ther. Res.* 1988;43(4):734-42.
69. Cegla U.H. [Long-term therapy over 2 years with ambroxol (Mucosolvan) retard capsules in patients with chronic bronchitis. Results of a double-blind study of 180 patients]. *Prax. Klin. Pneumol.* 1988;42(9):715-21. PMID: 3141915.
70. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P., Altose M.D., Bailey W.C., Buist A.S., Conway W.A. Jr, Enright P.L., Kanner R.E., O'Hara P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272(19):1497-505. PMID: 7966841.
71. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W., Wanner A., San P.G., ZuWallack R.L., Menjoge S.S., Serby C.W., Witek T. Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002;19(2):217-24. PMID: 11866001.
72. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W., Spencer S., Anderson J.A., Maslen T.K. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320(7245):1297-303. PMID: PMC27372.
73. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;(2):CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.
74. Martinez C.H., Mannino D.M., Divo M.J. Defining COPD-Related Comorbidities, 2004-2014. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2014;1(1):51-63. DOI: 10.15326/jcopdf.1.1.2014.0119.
75. Montuschi P. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006;1(4):409-23. PMID: PMC2707800.
76. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008;4(8):1119-29. DOI: 10.1517/17425255.4.8.1119.

Поступила/Received: 18.12.2017

Принята в печать/Accepted: 15.01.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сергей Львович Бабак, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: (495) 609-67-00. E-mail: sergbabak@mail.ru

Марина Валентиновна Горбунова, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: (495) 609-67-00. E-mail: mgorb@mail.ru

Андрей Георгиевич Малявин, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: (495) 609-67-00. E-mail: maliavin@mail.ru

ABOUT THE AUTORS:

Sergey L. Babak, MD, professor of the Department of phthysiology and pulmonology of general medicine Department of A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya St. Tel.: +74956096700. E-mail: sergbabak@mail.ru

Marina V. Gorbunova, PhD, assistant professor of the Department of phthysiology and pulmonology of general medicine Department of A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya St. Tel.: +74956096700. E-mail: mgorb@mail.ru

Andrey G. Maliavin, MD, professor of the Department of A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya St. Tel.: +74956096700. E-mail: maliavin@mail.ru

© Н.В. Багишева, Д.И. Трухан, М.В. Моисеева, 2018

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА: В ФОКУСЕ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (СИНДРОМ CHURG–STRAUSS)

Н.В. БАГИШЕВА, Д.И. ТРУХАН, М.В. МОИСЕЕВА

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск



Бронхообструктивный синдром (БОС) – симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Чаще всего при БОС приходится проводить дифференциальный диагноз между бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Однако БОС может встречаться и при ряде других заболеваний, в том числе при системных васкулитах. В статье представлены краткий обзор литературы по проблеме эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Churg–Strauss) и анализ собственного наблюдения, демонстрирующего трудности диагностики этого клинического состояния.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, синдром Churg–Strauss.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Багишева Н.В., Трухан Д.И., Моисеева М.В. Дифференциальный диагноз бронхообструктивного синдрома: в фокусе эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Churg–Strauss). Терапия. 2018;1(19):54–62

54

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRONCHIAL OBSTRUCTIVE SYNDROME: FOCUS ON EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (CHURG-STRAUSS SYNDROME)

N.V. BAGISHEVA, D.I. TRUKHAN, M.V. MOISEEVA

Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation, Omsk

Syndrome of bronchial obstruction is a symptom complex associated with impaired bronchial patency of a functional or organic origin. Most often it is necessary to make a differential diagnosis between bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. However, bronchoobstructive syndrome can occur in a number of other diseases, including systemic vasculitis. The article presents a brief review of the literature on the problem of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) and analysis of its own observation demonstrating the difficulties in diagnosing this clinical condition.

Key words: syndrome of bronchial obstruction, bronchial asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), Churg–Strauss syndrome.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Moiseeva N.V. Differential diagnosis of bronchial obstructive syndrome: focus on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). Therapy. 2018;1(19):54–62

Бронхообструктивный синдром (БОС), или синдром бронхиальной обструкции, — это симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Клинические проявления БОС складываются из удлинения выдоха, появления экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), приступов удушья, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, часто развивается малопродуктивный кашель. При выраженной обструкции могут появиться шумный выдох, увеличение частоты дыхания, развитие усталости дыхательных мышц и снижение PaO_2 [1].

Термин «бронхообструктивный синдром» не может быть использован как самостоятельный диагноз. БОС — это симптомокомплекс конкретного заболевания, нозологическую форму которого следует установить во всех случаях развития бронхиальной обструкции.

Одним из основных постулатов дифференциальной диагностики является тезис Роберта Хэглина «частые болезни встречаются часто, а редкие — редко» [2], поэтому при БОС чаще всего приходится проводить дифференциальный диагноз между бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Реже БОС встречается при ряде других заболеваний, в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани: узелковом полиартериите, смешанном заболевании соединительной ткани (синдром Шарпа), синдроме Churg—Strauss [3].

Синдром Churg—Strauss — эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий сосуды малого и среднего калибра, сочетающийся с БА и эозинофилией [4, 5].

Клинические и патологические признаки синдрома были описаны в 1951 г. Jacob Churg и Lotte Strauss и в течение длительного времени обозначались как синдром Churg—Strauss (в разных вариантах русской транскрипции чаще Ча(е)рджа—Стросса или Ча(е)рга—Стросса, реже Че(а)рга—Страусс, что затрудняет поиск информации о синдроме в отечественных базах). Авторы выделили базисную триаду морфологических/гистопатологических признаков синдрома, которая включает некротизирующий васкулит, эозинофильную инфильтрацию тканей и внесосудистые гранулемы. Во втором десятилетии XXI в. международной группой экспертов было предложено обозначать синдром Churg—Strauss как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (EGPA) [6–11].

В соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10) EGPA относится к классу «Системные поражения соединительной ткани» (M30–M36), подклассу «Узелковый полиартериит и родственные состояния» (M30) и имеет код

M30.1 — «Полиартериит с поражением легких (Черджа—Стросса)».

При этом EGPA встречается реже других васкулитов, на его долю приходится примерно пятая часть васкулитов подкласса M30. Однако различные аспекты изучения проблемы EGPA постоянно находят отражение в зарубежной [12–21] и отечественной [22–27] специализированной литературе.

В соответствии с данными эпидемиологических исследований [20, 28–33], ежегодная заболеваемость EGPA составляет 0,5–6,8, а распространенность 7–13 случаев на 1 млн населения. Средний возраст начала заболевания приходится на 35–45 лет, данные о частоте заболевания и мужчин и женщин достаточно противоречивы, соотношение колеблется от 3:1 до 1:2 [25, 34–38]. Распространенность EGPA несколько выше в северных широтах в сравнении с южной частью Европы и у городских жителей по сравнению с населением, проживающим в сельских районах, при этом европеоиды заболевают в 2 раза чаще представителей других рас [36]. В педиатрической практике EGPA встречается значительно реже [39, 40].

Этиология EGPA неизвестна, у пациентов часто имеется неблагоприятный аллергологический анамнез. Патофизиология EGPA остается недостаточно изученной. Характерной особенностью заболевания является значительная эозинофилия в крови и тканях, ассоциирующаяся с активностью заболевания. Предполагается, что эозинофилия поддерживается высоким уровнем интерлейкина-5 (ИЛ-5) в крови, который продуцируется главным образом активированными лимфоцитами Т-хелперами типа Th2 [31, 41–43].

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) выявляются у 40–60% больных EGPA [44–46]. У большинства ANCA-позитивных пациентов (от 70 до 75%) с EGPA определяются антитела к миелопероксидазе с перинуклеарным окрашиванием (pANCA) [47, 48]. Клинические проявления болезни у ANCA-позитивных и ANCA-негативных больных могут отличаться. При ANCA-позитивном типе чаще отмечаются поражение почек (особенно некротизирующий гломерулонефрит), поражение центральной нервной системы, периферическая полинейропатия, пурпура и другие кожные проявления. При ANCA-негативном типе чаще обнаруживаются признаки поражения легких (легочные инфильтраты, плеврит) и сердца (миокардит, перикардит, кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма и др.) [47].

EGPA характеризуется гетерогенностью клинико-иммунологических форм, что обуславливает необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска с исключением широкого спектра заболеваний и патологических состояний, включая аллергические и инфекционные болезни, ятрогенные нарушения, гематологическую патологию

гию, злокачественные новообразования, что часто представляет существенные трудности для врачей разных специальностей.

Для диагностики EGPA применяются классификационные критерии [4], предложенные American College of Rheumatology (табл. 1), и критерии стабильности процесса [49].

Таблица 1. Классификационные критерии синдрома Churg–Strauss (EGPA) [4]

Критерий	Характеристика
1. Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы
2. Эозинофилия	Эозинофилия >10% в лейкоцитарной формуле
3. Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная полинейропатия по типу перчаток (чулок)
4. Легочные инфильтраты	Мигрирующие или транзиторные легочные инфильтраты, обнаруженные при рентгенологическом обследовании
5. Поражение придаточных пазух носа	Боли в области придаточных пазух носа или рентгенологические изменения
6. Внесосудистые эозинофильные инфильтраты	Скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве (по данным биопсии)

Диагноз EGPA считается достоверным при наличии у пациентов ≥4 из перечисленных признаков с чувствительностью 85% и специфичностью 99,7%.

Выделяют три фазы течения EGPA [49]:

- I. Первая фаза – продромальный период, длится до 10 лет, характеризуется различными аллергическими проявлениями (аллергический ринит, поллиноз, БА), обычно трудно контролируемые и часто резистентными к терапии.
- II. Во второй фазе (эозинофильных инфильтратов) возникают эозинофилия в периферической крови и эозинофильная инфильтрация тканей различных органов, включая легкие и желудочно-кишечный тракт (эозинофильная пневмония, синдром Леффлера, эозинофильный гастроэнтерит).
- III. Третья фаза болезни (системный васкулит) характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами БА и появлением признаков системного васкулита.

Клиническая картина EGPA характеризуется большим полиморфизмом проявлений и зависит от фазы заболевания.

Основной «мишенью» при EGPA являются органы дыхания [50–59]. Одним из первых проявлений является БА, которая с момента дебюта становится сложной для терапии. Другая особенность течения БА – появление легочных инфильтратов,

регистрируемых у 2/3 больных, которые могут развиваться на разных фазах заболевания: в период появления первых приступов удушья или уже при развернутой клинической картине системного васкулита [50, 54, 60–62].

Аллергический ринит встречается более чем у 70% пациентов с EGPA. Клиническая картина болезни часто начинается именно с проявлений аллергического ринита, который часто осложняется полипозными разрастаниями слизистой оболочки носа, рецидивирующими после удаления, и присоединением синуситов [13, 63].

Вовлечение в патологический процесс при EGPA сердечно-сосудистой системы отмечается у 25–50% пациентов и часто является определяющим для прогноза болезни. Спектр возможных поражений сердечно-сосудистой системы очень широк: миокардит, рестриктивная и дилатационная кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости, констриктивный перикардит и ряд других [64–73].

При поражении нервной системы наиболее частым проявлением является множественный мононеврит (до 75% больных) с последующей прогрессией до появления симметричной или асимметричной полинейропатии [74–78].

Кожные высыпания в виде пурпуры обычно определяются на стадии васкулита у 40–75% пациентов с EGPA и представлены в виде пальпируемой пурпуры, часто с некрозом в центре геморрагических пятен, расположенных преимущественно на разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей [79].

Симптомы поражения других органов и систем встречаются реже [38, 49, 80–84], однако наличие патологических изменений со стороны почек и желудочно-кишечного тракта рассматривается в качестве неблагоприятного фактора в рамках прогностической шкалы 5 факторов (five-factor score) [85], которая позволяет предполагать неблагоприятный прогноз EGPA при выявлении у пациента одного и более из следующих 5 признаков:

- 1) суточная протеинурия >1 г;
- 2) концентрация креатинина сыворотки крови >140 мкмоль/л (1,58 мг/дл);
- 3) поражение сердца в виде кардиомиопатии;
- 4) вовлечение центральной нервной системы;
- 5) патология со стороны желудочно-кишечного тракта.

В 2015 г. при участии экспертов из 5 стран Европы, США и Канады были подготовлены рекомендации по диагностике и лечению EGPA, которые аккумулировали научные достижения и клинический опыт, накопленный к настоящему времени [9]. Общая характеристика основных положений рекомендаций и обсуждение некоторых дискуссионных проблем приведены в отечественных обзорах [10, 11].

Таблица 2. Данные исследования функции внешнего дыхания

Параметр	Должные величины, л	Измеренные величины, л	Процент от должного, %
Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ ₁) постбронходилатационный	2,65	2,06	78
Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	2,44	2,1 0,98	86

Заключение: при исследовании функции внешнего дыхания выявлены незначительные нарушения по обструктивному типу.

Возвращаясь к вопросам дифференциальной диагностики БОС, следует отметить, что ЕГРА (синдром Churg–Strauss) является сложным для диагностики и крайне редко диагностируется на ранних стадиях, в связи с чем приводим наше клиническое наблюдение.

Больная О., 48 лет, преподаватель химии, обратилась с жалобами на кашель с отделением слизисто-гноной мокроты в умеренном количестве, затрудненное дыхание, одышку при небольшой физической нагрузке смешанного характера, повышение температуры до 37,7 °С, заложенность носа, аносмию и высыпания на животе, потливость по типу приливов, общую слабость. Из анамнеза известно, что 15 лет назад обратила внимание на периодически возникающую заложенность носа. Обратилась к оториноларингологу, состояние было расценено как хронический ринит, связанный с профессиональной деятельностью, однако со временем проявления стали носить постоянный характер и не исчезали при длительном отсутствии контакта с реактивами (выходные дни, отпуск). В последующем, 8 лет назад, выявлены полипы носа. Пациентке назначались топические глюкокортикостероиды (ГКС), применение которых вначале сопровождалось кратковременным эффектом, но в дальнейшем их эффективность снизилась, и полипозный риносинусит приобрел хроническое рецидивирующее течение (трижды проводилась полипэктомии). В дальнейшем, 4 года назад, стала отмечать возникновение эпизодов затруднения дыхания с приступообразным сухим кашлем. Обратилась к пульмонологу с жалобами на приступообразный сухой кашель, одышку экспираторного характера, приступы удушья, сопровождающиеся дистанционными сухими свистящими хрипами. В итоге из анамнеза пациентки известно: полипозный риносинусит 11 лет; аллергологический анамнез: непереносимость ацетилсалициловой кислоты; наследственность по атопии не отягощена.

На момент осмотра: состояние удовлетворительное, питание пониженное, индекс массы тела 20 кг/м², кожные покровы чистые, отмечается бледность кожи и слизистых оболочек, кожа умеренной влажности, периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, перкуторно — звук легочный. Частота дыхательных движений 18 в минуту. В легких дыхание жесткое, сухие разнокалиберные хрипы при форсированном выдохе. Пульсоксиметрия (сатурация кислорода —

SpO₂) 96%. Границы сердца не расширены, тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 84 в минуту. Артериальное давление 100/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не пальпируются, периферических отеков нет. Стул, диурез в норме.

Общий анализ крови: гемоглобин 133 г/л, лейкоциты 6,7 × 10⁹/л, СОЭ 35 мм/ч, эозинофилы 25%; риноцитограмма: эозинофилы 15%.

Спирография (табл. 2). Бронходилатационный тест: при пробе с 4 дозами (400 мкг) сальбутамола прирост +30%, абсолютное значение 520 мл.

Учитывая высокий уровень эозинофилии, пациентка была обследована на наличие паразитов (комплексный анализ кала на паразитов — отрицательный; иммуноферментный анализ на описторхоз, лямблиоз, токсокароз, аскаридоз — отрицательный). Антинейтрофильные цитоплазматические антитела — отрицательные, общий IgE — 336 МЕ/мл.

На данном этапе по результатам обследования выставлен диагноз: бронхиальная астма, смешанного генеза, тяжелое, неконтролируемое течение. Полипозный риносинусит. Назначены комбинированный препарат будесонид/формотерол 160/4,5 мкг, назальный дозированный спрей мометазона по 50 мкг 2 раза в день в нос, с положительным эффектом. Состояние пациентки в течение нескольких последующих лет оставалось относительно удовлетворительным, обострения БА 1–2 раза в год, требовавшие усиления терапии, в связи с чем дополнительно назначались ингаляционные ГКС через небулайзер (будесонид до 4 мг/сут короткими курсами). За год дважды перенесла пневмонию (правостороннюю и левостороннюю) с наличием инфильтратов в легочной ткани по рентгенографии органов грудной клетки, лечилась амбулаторно под наблюдением пульмонолога с применением антибактериальных препаратов, усилением бронхолитической терапии и ингаляционных ГКС с положительным эффектом (полное рассасывание инфильтратов), однако обращало на себя внимание наличие высокой эозинофилии до 35% и увеличение СОЭ до 45 мм/ч в период болезни с последующим снижением на фоне лечения.

Очередной эпизод ухудшения дебютировал с повышения температуры до 38,0 °С, кашля с зеленой мокротой, усиления одышки и хрипов в груди. Обратилась к пульмонологу амбулаторно, проведена рентгенография органов грудной клетки: инфильтрация в S3 слева и S8 справа, в общем анализе

крови: СОЭ 51 мм/ч, эозинофилия 20%, на животе сливная сыпь с волдырями, появление которой связывает с приемом ацетилцистеина (самостоятельно). Направлена на госпитализацию с диагнозом: внебольничная двухсторонняя пневмония, средней тяжести. Дыхательная недостаточность I ст. Общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Питание сниженное (масса тела 50 кг, рост 158 см, индекс массы тела 20 кг/м²). Кожные покровы обычной окраски, умеренный акроцианоз. На коже живота цианотичная сливная сыпь, подсыхающие волдыри. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа без особенностей, молочные железы без особенностей. Грудная клетка правильной формы, обе ее половины симметрично участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Перкуторно над легкими легочный звук. Дыхание жесткое. Хрипы сухие свистящие, гудящие, влажные мелкопузырчатые в нижних отделах легких с обеих сторон. Границы сердца перкуторно не изменены, тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление 135/80 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений 76 в минуту. Язык влажный, покрытый белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Отеков нет. Стул, диурез в норме. В стационаре назначен моксифлоксацин по 400 мг 1 раз в сутки, комбинированный препарат будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 ингаляции 2 раза в сутки, амброксол по 30 мг 3 раза в сутки, полиоксидоний 12 мг в 0,9% растворе NaCl 200 мл внутривенно капельно. На фоне лечения сохранялась эозинофилия, вновь было высказано подозрение на паразитарные инвазии, назначено исследование кала на гельминты, но глистной инвазии не обнаружено. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлены признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии. В динамике клинических анализов отмечены нарастающая эозинофилия до 35%, повышение СОЭ до 81 мм/ч.

Было высказано предположение о необходимости дифференциального диагноза между эозинофильным системным васкулитом и заболеванием крови. При цитогенетическом исследовании данных в пользу заболевания крови не получено. Для подтверждения системного васкулита была проведена биопсия кожного лоскута с живота. Заключение: фрагмент кожи с умеренной атрофией эпидермиса. В пределах эпидермиса отмечаются участки, в которых выявляются группы клеток воспалительного инфильтрата в состоянии некроза. В сосочковом слое дермы и толще дермы определяются сосуды капиллярного типа с признаками продуктивного васкулита с исходом в склероз. Воспалительная инфильтрация более выражена вокруг сосудов.

Дополнительно проведена электронейромиография: отмечены признаки синдрома neuropatii малоберцового нерва.

На основании данных клинических и морфологических исследований, с учетом отсутствия эффекта от стандартной противовоспалительной терапии, многолетней рецидивирующей симптоматики с признаками прогрессирования выставлен диагноз: синдром Чарджа—Стресс, подострое течение (эозинофильный васкулит с полиангиитом). Синдром бронхиальной астмы, эозинофильные инфильтраты в легких. Дыхательная недостаточность I ст. Аллергический ринит. Полипы носа.

Назначена терапия системными ГКС (преднизолон по 40 мг/сут) в дополнение к высоким дозам ингаляционных ГКС и назальных топических стероидов. На фоне лечения состояние больной улучшилось, исчезли клинические признаки БОС, эозинофилия снизилась до 9%, СОЭ до 20 мм/ч, достигнуто полное рассасывание инфильтратов в легких (подтвержденное МСКТ органов грудной клетки). Пациентка выписана на амбулаторное наблюдение.

В дальнейшем в течение 6 мес проведено постепенное снижение дозы преднизолона до 10 мг/сут. В течение последующих двух лет наблюдения состояние стабильное, рецидивирования БОС и эозинофильной пневмонии не наблюдалось. Пациентка получает преднизолон по 10 мг/сут, комбинированный препарат будесонид/формотерол по 160/4,5 мкг в режиме SMART-терапии, назальные стероиды курсами по рекомендации оториноларинголога. За этот период приступы удушья, одышка, кашель отсутствовали, носовое дыхание и обоняние восстановились, отмечена прибавка массы тела.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример несвоевременной постановки диагноза и неадекватной терапии EGPA (синдрома Churg—Strauss). Детальный анализ анамнеза и клинической картины заболевания у представленной пациентки к моменту установления диагноза позволяет выявить большинство из проявлений EGPA [4].

Прослеживается стадийность развития и течения заболевания [49]:

- 1) продромальный период в течение около 13 лет (аллергический ринит, поллиноз, БА, плохо контролируемые средними и высокими дозами ингаляционных ГКС и топических назальных стероидов);
 - 2) вторая фаза (эозинофильных инфильтратов) — возникновение эозинофилии в периферической крови и эозинофильная инфильтрация тканей в различных органах (дважды имела место эозинофильная пневмония с наличием инфильтратов различной локализации, подтвержденная результатами МСКТ органов грудной клетки);
 - 3) третья фаза болезни (системный васкулит) — неконтролируемая БА, признаки системного васкулита и neuropatii, подтвержденные данными биопсии кожного лоскута, электромиографии.
- После установления правильного диагноза была назначена адекватная терапия системными ГКС, что

обеспечило быстрый положительный эффект с развитием стойкой ремиссии основного заболевания.

Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики ЕГПА (синдрома Churg–Strauss) в первичном звене здравоохранения, необходимость проведения детального анализа проявлений БОС, если ситуация не поддается лечению с использованием стандартных схем терапии.

При наличии нестандартной клинической картины заболевания врачу следует сохранять настороженность в отношении большой группы системных васкулитов с различными клиническими проявлениями и грамотно проводить дифференциальную диагностику с использованием современных методов для установления истинной природы патологического процесса.



ЛИТЕРАТУРА

1. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических синдромов и симптомов. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2016. 141 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of main pulmonary syndromes and symptoms. Novokuznetsk: «Polygraphist» LTD, 2016. P.141.]
2. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней: пер с нем. М.: «Триада-Н», 1997. 796 с. [H`egglin R. Differentsial'naja diagnostika vnutrennih boleznej: per s nem. M.: «Triada-N», 1997. 796 s.]
3. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. 176 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Diseases of respiratory organs. St. Petersburg: SpecLit, 2013. P.176]
4. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., Michel B.A., Bloch D.A., Arend W.P., Calabrese L.H., Edworthy S.M., Fauci A.S., Leavitt R.Y. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33:1094-100.
5. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., Bacon P.A., Churg J., Gross W.L., Hagen E.C., Hoffman G.S., Hunder G.G., Kallenberg C.G. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-92.
6. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., Basu N., Cid M.C., Ferrario F., Flores-Suarez L.F., Gross W.L., Guillevin L., Hagen E.C., Hoffman G.S., Jayne D.R., Kallenberg C.G., Lamprecht P., Langford C.A., Luqmani R.A., Mahr A.D., Matteson E.L., Merkel P.A., Ozen S., Pusey C.D., Rasmussen N., Rees A.J., Scott D.G., Specks U., Stone J.H., Takahashi K., Watts R.A. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
7. Jennette J.C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin. Exp. Nephrol.* 2013;17(5):603-6.
8. The EGPA Consensus Task Force's first recommendations for EGPA diagnosis and individualised patient management. URL: <http://ow.ly/RZ3Sw>
9. Groh M., Pagnoux C., Baldini C., Bel E., Bottero P., Cottin V., Dalhoff K., Dunogué B., Gross W., Holle J., Humbert M., Jayne D., Jennette J.C., Lazor R., Mahr A., Merkel P.A., Mouthon L., Sinico R.A., Specks U., Vaglio A., Wechsler M.E., Cordier J.F., Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur. J. Intern. Med.* 2015;26(7):545-53.
10. Моисеев С.В., Новиков П.И., Загвоздкина Е.С. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс): рекомендации по диагностике и лечению. Клиническая фармакология и терапия. 2016;3:73-8. [Moiseev S.V., Novikov P.I., Zagvozdskina E.S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Cherga-Strauss): recommendations for diagnostics and treatment. *Clinical pharmacology and therapy.* 2016;3:73-8.]
11. Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):129-37. [Beketova T.V., Volkov M.Ju. International recommendations forr diagnostics and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis - 2015. *Scientific practical rheumatology.* 2016; 54(2):129-37.]
12. Grau R.G. Churg–Strauss syndrome: 2005-2008 update. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2008;10(6):453–8.
13. Князькова И.И., Шаповалова Л.В., Корчевская А.И. Диагностика синдрома Черга–Стросса. Здоров'я України. 2013; 4 (29):32-3. [Knyazkova I.I., Shapovalova L.V., Korchevskaya A.I.. Diagnostics of Churg-Strauss syndrome. *Zdorovje Ukraini.* 2013; 4 (29):32-3.]
14. Ratzinger G., Zankl J., Eisendle K., Zelger B. Eosinophilic leukocytoclastic vasculitis - a spectrum ranging from Wells' syndrome to Churg–Strauss syndrome? *Eur. J. Dermatol.* 2014;24(5):603-10.
15. Mouthon L., Dunogue B., Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg–Strauss syndrome). *J. Autoimmun.* 2014;48-49:99-103.
16. Yano T., Ishimura S., Furukawa T. Cardiac tamponade leading to the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome): a case report and review of the literature. *Heart Vessels.* 2015;30:841-4.
17. Greco A., Rizzo M.I., De Virgilio A., Gallo A., Fusconi M., Ruoppolo G., Altissimi G., De Vincentiis M. Churg–Strauss syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2015;14(4):341-8.
18. Cottin V., Bel E., Bottero P., Dalhoff K., Humbert M., Lazor R., Sinico R.A., Sivasothy P., Wechsler M.E., Groh M., Marchand-Adam S., Khouatra C., Wallaert B., Taillé C., Delaval P., Cadranet J., Chaigne B., Dion J., Guillevin L., Mouthon L., Terrier B. Pathophysiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Rev. Med. Interne.* 2016;37(5):337-42.
19. Groh M., Pagnoux C., Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg–Strauss syndrome): where are we now? *Eur. Respir. J.* 2015;46(5):1255-8.
20. Kanecki K., Nitsch-Osuch A., Gorynski P., Tarka P., Tyszko P. Hospital Morbidity Database for Epidemiological Studies on Churg–Strauss Syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;980:19-25.

21. Bonniaud P., Prévot G., Hirschi S., Gondouin A., Dunogué B., Chatté G., Briault C., Pagnoux C., Jayne D., Guillevin L., Cordier J.F.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM[®]O[®]P). Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Autoimmun. Rev.* 2017;16(1):1-9.
22. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Морозова Н.В. Сложности диагностики синдрома Черджа–Стросса. Трудный пациент. 2009. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6432> [Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Morozova N.V. Complexities in Churg–Strauss syndrome diagnostics. *Difficult patient.* 2009. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6432>]
23. Николаева С.С., Енисеева Е.С., Тигунцева О.Д., Растомпахова Т.А. Синдром Чарга–Стросса в терапевтической практике. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010;1:128-30. [Nikolaeva S.S., Eniseeva E.S., Tiguntzeva O.D., Rastompakhova T.A. Churg–Strauss syndrome in internal medicine practice. *Siberian medical journal (Irkutsk).* 2010;1:128-30.]
24. Соловьева О.Г., Бычков В.Г., Медведева И.В., Лысак С.И., Ковалева А.В., Федулова Л.В., Храмович С.Б., Кохно А.Ю., Собина М.А., Сериков В.В., Ильменева С.В., Линик А.В., Свентицкая О.О., Лаптев А.В., Коноплин Р.Б. Синдром Черджа–Стросса в резидуальном периоде описторхоза. Медицинская наука и образование Урала. 2010;1:118-21. [Solovyova O.G., Vyckhov V.G., Medvedeva I.V., Lysak S.I., Kovalyova A.V., Fedulova L.V., Khramovich S.B., Kokhno A.Ju., Sobina M.A., Serikov V.V., Ilmeneva S.V., Linik A.V., Sventitzkaya O.O., Laptev A.V., Konoplin R.B. Churg–Strauss syndrome in residual period of opisthorchiasis. *Medical science and education of Ural.* 2010;1:118-21.]
25. Жабина Е.С., Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга–Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение. Клиническая фармакология и терапия. 2013;5:85-92. [Zhabina E.S., Moiseev S.V., Novikov P.I., Fyodorov K.E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): clinical variants, diagnostics and treatment. *Clinical pharmacology and therapy.* 2013;5:85-92.]
26. Адашева Т.В., Нестеренко О.И., Задюнченко В.С., Харьковская М.С., Саморукова Е.И. Клинический случай синдрома Черджа–Стросса: трудности диагностики, терапевтическая тактика. Архив внутренней медицины. 2016;5(31):63-9. [Adasheva T.V., Nesterenko O.I., Zadiunchenko V.S., Kharkovskaya M.S., Samorukova E.I. Clinical case of Churg–Strauss syndrome: difficulties of diagnostics, therapeutic tactics. *Archive of internal medicine.* 2016;5(31):63-9.]
27. Козырев О., Базина И., Павлова М., Королева Е., Хуторова Е., Левина З. Сложности диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в терапевтической практике. Врач. 2016;4:39-41. [Kozyrev O., Bazina I., Pavlova M., Korolyova E., Khutorova E., Levina Z. Complexities of Churg–Strauss syndrome diagnostics with polyangiitis in internal medicine practice. *Physician.* 2016;4:39-41.]
28. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51(1):92-9.
29. Kahn J.E., Bletry O., Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008;22:863-82.
30. Sinico R.A., Bottero P. Churg–Strauss angitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009;23:355-66.
31. Pagnoux Ch., Guillevin L. Churg–Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22:21-8.
32. Lyons P.A., Rayner T.F., Trivedi S. et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(3):214-23.
33. Моисеев С.В., Семенова Е.Н., Новиков П.И. Актуальная номенклатура системных васкулитов – рекомендации международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012). Клиническая нефрология. 2012;2:41-6. [Moiseev S.V., Semenova E.N., Novikov P.I. Actual nomenclature of systemic vasculitis - recommendations of international consensus conference (Chapel-Hill, 2012). *Clinical nephrology.* 2012;2:41-6.]
34. Watts R.A., Carruthers D.M., Scott D.G. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence of definition? *Semin. Arthritis Rheum.* 1995;25:28-34.
35. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999, 616 с. [Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. *Vasculites and vasculopathys.* Yaroslavl, 1999, p. 616.]
36. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 960 с. [Pulmonology. National management/under the edition of A.G. Chuchalin. M.GEOTAR-Media, 2009. P. 960.]
37. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Морозова Н.В. Сложности диагностики синдрома Черджа–Стросса. Трудный пациент. 2009. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6432/> [Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Morozova N.V. Complicities in Churg–Strauss syndrome diagnostics. *Difficult patient.* 2009. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6432/>]
38. Tsurikisawa N., Saito H., Oshikata C. et al. The Etiology, Mechanisms, and Treatment of Churg–Strauss Syndrome. *Advances in the Etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis.* Amezcua-Guerra L.M. 2011. In Tech. 438 p.
39. Мещеряков В.В., Сальникова О.А., Павлинова Е.Б., Юровский С.Г., Сафонова Т.И. Случай системного легочного васкулита (синдрома Черга–Стросса) в детском возрасте. Мать и дитя в Кузбассе. 2006;1:42-4. [Meshcheryakov V.V., Salnikova O.A., Pavlinova E.B., Jurovskii S.G., Safonova T.I. The case of systemic pulmonary vasculitis (Churg–Strauss syndrome) in pediatric age. *Mother and child in Kuzbass.* 2006;1:42-4.]
40. Yener G.O., Tekin Z.E., Demirkan N.Ç., Yüksel S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis without respiratory symptoms or asthma in an adolescent: case report and literature review. *Rheumatol. Int.* 2017 Nov 30.
41. Schnabel A., Csernok E., Braun J., Gross W.L. Inflammatory cells and cellular activation in the lower respiratory tract in Churg–Strauss syndrome. *Thorax.* 1999;54:771-8.
42. Katzenstein A.L. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg–Strauss syndrome in the lung. A review. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000;114:767-72.
43. Hellmich B., Csernok E., Gross W.L. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg–Strauss syndrome. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2005;1051:121-31.
44. Schmitt W.H., Csernok E., Kobayashi S., Klinkenborg A., Reinhold-Keller E., Gross W.L. Churg–Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis Rheum.* 1998;41(3):445-52.
45. Reid A.J., Harrison B.D., Watts R.A., Watkin S.W., McCann B.G., Scott D.G. Churg–Strauss syndrome in a district hospital. *QJM.* 1998;91:219-29.

46. Sablé-Fourtassou R., Cohen P., Mahr A., Pagnoux C., Mouthon L., Jayne D., Blockmans D., Cordier J.F., Delaval P., Puechal X., Lauque D., Viillard J.F., Zoulim A., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg–Strauss syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2005;143(9):632-8.
47. Keogh K.A., Specks U. Churg–Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am. J. Med.* 2003;115(4):284-90.
48. Nathani N., Little M.A., Kunst H., Wilson D., Thickett D.R. Churg–Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax.* 2008;63(10):883-8.
49. Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg–Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984;63:65-81.
50. Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты. *Рус. мед. журн.* 2001;9(21):912-8. [Chuchalin A.G. Prior systemic and pulmonary vasculites. *Russ. med. journ.* 2001;9(21):912-8.]
51. Боруца С.А., Калинина Э.П., Аркина А.И., Боровков А.К., Касторская Н.Г., Никитина Ю.С. Диагностика синдрома Чардж–Стросса в практике врача-пульмонолога. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2005;2:78-9. [Boruta S.A., Kalinina Ae.P., Arkina A.I., Borovkov A.K., Kastorskaya N.G., Nikitina Ju.S. Diagnostics of Churg–Strauss syndrome in lung specialist’s practice. *Palliative medicine and rehabilitation.* 2005;2:78-9.]
52. Frankel S.K., Cosgrove G.P., Fischer A., Meehan R.T., Brown K.K. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest.* 2006;129:452-65.
53. Червякова Г.А., Козлова Н.П., Фунг З.Ш. Синдром Черджа–Стросс. *Лечебное дело.* 2007;2:96-9. [Chervyakova G.A., Kozlova N.P., Fung Z.Sh. Churg–Strauss syndrome. *General medicine.* 2007;2:96-9.]
54. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Зубаирова П.А. Синдром Черджа–Стросс как причина рефрактерной бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология.* 2009;1:42-6. [Avdeev S.N., Karchyevskaya N.A., Zubairova P.A. Churg–Strauss syndrome as a course of obstinate bronchial asthma. *Practical pulmonology.* 2009;1:42-6.]
55. Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. Анамнестичні та клінічні особливості еозинофільного синдрому в хворихна бронхіальну астму і системні васкуліти. *Український научно-медичинський молодіжний журнал.* 2012;4: 52-6. [Lischuk-Yakimovich Kh.O., Pukalyak R.M. Anamnestic and clinical peculiarities of eosinophilic syndrome in patients with bronchial asthma and systemic vasculitis. *Ukrainian scientific medical youth magazine.* 2012;4: 52-6.]
56. Jerrentrup A, Müller T., Mariss J, Dylla S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *Internist (Berl).* 2017 Oct 5. doi: 10.1007/s00108-017-0303-3.
57. Bodoutchian A.A., Jain H., Velez T. Not All Coughs Are Asthma or Allergies: Churg–Strauss Syndrome. *J. Emerg. Med.* 2016;51(3):305-7.
58. Zhdan V.M., Kitura Y.M., Kitura O.Y., Babanina M.Y., Tkachenko M.V., Lebid V.G. Churg–Strauss syndrome: a case report. *Wiad. Lek.* 2017;70(5):992-4.
59. Войцеховский В.В., Погребная М.В., Гоборов Н.Д., Фомина О.П., Горячева С.А. Особенности диагностики и лечения синдрома Черджа–Стросс. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017;64:79-87. [Voitzekhovskii V.V., Pogrebnaia M.V., Goborov N.D., Fomina O.P., Goryacheva S.A. Peculiarities of diagnostics and treatment of Churg–Strauss syndrome. *Bulletin of physiology and pathology of respiration.* 2017;64:79-87.]
60. Багишева Н.В. Проблема диагностики заболеваний, связанных с бронхиальной обструкцией. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2009;8:91-4. [Bagisheva N.V. The problem of diagnostics of bronchial obstruction-associated diseases. *Siberian medical journal (Irkutsk).* 2009;8:91-4.]
61. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Багишева Н.В. Роль и место врача общей практики в диагностике и лечении бронхиальной астмы. *Справочник врача общей практики.* 2013;7:4-12. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bagisheva N.V. The role and place of a general practitioner in bronchial asthma diagnostics and treatment. *General practitioner’s guide.* 2013;7:4-12.]
62. Трухан Д.И., Багишева Н.В. Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum.* 2017;3:80-5. [Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Actual aspects of bronchial asthma’s diagnostics at the stage of primary medical-sanitary aid performance. *Consilium Medicum.* 2017;3:80-5.]
63. Багишева Н.В., Смургина Е.А., Дубовская И.И., Диденко Н.Е., Янина О.А., Конохова И.В., Пугачева О.В. Аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы. *Новые технологии в оториноларингологии.* 2014. С. 149-55. [Bagisheva N.V., Smurygina E.A., Dubovskaya I.I., Didenko N.E., Yanina O.A., Konokhova I.V., Pugachyova O.V. Allergic rhinitis as risk factor of bronchial asthma arising. *New technologies in otorhinolaryngology.* 2014. С. 149-55.]
64. Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии. *Клин. мед.* 2004;2:28-31. [Semenkova E.N., Moiseev S.V., Namestnikova O.G. Clinical aspects of hypereosinophilia syndrome. *Clin. med.* 2004;2:28-31.]
65. Третьякова О.С. Синдром Чардж–Стросса: кардиоваскулярные аспекты. *Таврический медико-биологический вестник.* 2008;2(42):100. [Tretjakova O.S. Churg–Strauss syndrome: cardiovascular aspects. *Tavria medical biological bulletin.* 2008;2(42):100.]
66. Коган Е.А., Стрижаков Л.А., Наместникова О.Г., Кривошеев О.Г., Семенкова Е.Н. Поражение сердца при синдроме Чардж–Стросса. *Архив патологии.* 2009;2:29-32. [Kogan E.A., Strizhakov L.A., Na.estnikova O.G., Krivosheev O.G., Semenkova E.N. Cardiac damage in case of Churg–Strauss syndrome. *Archive of pathology.* 2009;2:29-32.]
67. Levine A.B., Kalliolias G., Heaney M. Churg-strauss syndrome with eosinophilic myocarditis: a clinical pathology conference held by the division of rheumatology at hospital for special surgery. *Hss. J.* 2012;8:313-9.
68. Sharpley F.A. Missing the beat: arrhythmia as a presenting feature of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203413.
69. Енисеева Е.С., Гуртова Г.П., Кая О.В., Стефаненкова А.А. Поражение сердца при синдроме Чарджа–Стросса. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;6:210-3. [Eniseeva E.S., Gurtovaya G.P., Kanya O.V., Stephanenkova A.A. Cardiac damage in case of Churg–Strauss syndrome. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;6:210-3.]
70. Qiao L., Gao D. A case report and literature review of Churg–Strauss syndrome presenting with myocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(51):e5080.

71. Bluett R., McDonnell D., O'Dowling C., Vaughan C. Eosinophilic myocarditis as a first presentation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr-2017-221227.
72. Setoguchi M., Okishige K., Sugiyama K. Sudden cardiac death associated with Churg–Strauss syndrome. *Circ. J.* 2009;73:2355–9.
73. Cereda A.F., Pedrotti P., De Capitani L. Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with cardiac magnetic resonance. *Eur. J. Intern. Med.* 2017;39:51–6.
74. Евтушенко С.К., Винокурова О.Н., Гнилыровов А.М., Симонян В.А. Прогрессирующая полиневропатия, обусловленная аллергическим гранулематозным васкулитом Чарга–Стросса. *Международный неврологический журнал.* 2010;3: 24–6. [Evtushenko S.K., Vinokurova O.N., Gnilyrovov A.M., Simonyan V.A. Progressing polyneuropathy, caused by allergic granulomatose Churg–Syauss vasculitis. *International neurological journal.* 2010;3: 24–6.]
75. Исайкин А.И., Парфенов В.А., Проноза В.В., Махнач Г.К. Полиневропатия при васкулите Черджа–Стросс. *Неврологический журнал.* 2011;6:33–6. [Isaikin A.I., Parfyonov V.A., Pronoza V.V., Makhnach G.K. Polyneuropathy in case of Churg–Strauss vasculitis. *Neurological journal.* 2011;6:33–6.]
76. Савчук Е.А., Петров А.В., Иошина Н.Н., Кузина О.С., Овдей А.Г., Савчук О.М. Неврологические осложнения эозинофильного васкулита (клинический случай). *Крымский терапевтический журнал.* 2015;3(26):69–73. [Savchuk E.A., Petrov A.V., Ioshina N.N., Kuzina O.S., Ovdei A.G., Savchuk O.M. Neurologic complications of eosinophilic vasculitis (clinical case). *Crimea therapeutic journal.* 2015;3(26):69–73.]
77. Гиляров М.Ю., Беликова Л.П., Щукин И.А., Фидлер М.С., Авакян Г.Г., Шустрова Г.Э., Мартынов М.Ю., Свет А.В. Неврологические расстройства при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (Синдром Черджа–Стросса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;10:93–102. [Gilyarov M.Ju., Belikova L.P., Shukin I.A., Phidler M.S., Avakyan G.G., Shustrova G.Ae., Martynov M.Ju., Svet A.V. Neurologic disorders in case of eosinophilic granulomatosis with polyangitis (Churg–Strauss syndrome). *Journal of neurology and psychiatrics namex after S.S. Korsakov.* 2016;10:93–102.]
78. Najmi S., Ghareaghaji-Zare A., Ghazanfari-Amlashi S. Churg–Straus syndrome: A case report. *Iran J. Neurol.* 2017;16(3):159–61.
79. Kawakami T., Soma Y., Kawasaki K., Kawase A., Mizoguchi M. Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg–Strauss syndrome. *Arch. Dermatol.* 2005;141(7):873–8.
80. Churg A., Brallas M., Cronin S.R., Churg J. Formes frustes of Churg–Strauss syndrome. *Chest.* 1995;108(2):320–3.
81. Guillevin L., Cohen P., Gayraud M., Lhote F., Jarrousse B., Casassus P. Churg–Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(1):26–37.
82. Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U., Tosoni C., Bottero P., Sabadini E., Giammarresi G., Tumiati B., Gregorini G., Pesci A., Monti S., Balestrieri G., Garini G., Vecchio F., Buzio C. Renal involvement in Churg–Strauss syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;47(5):770–9.
83. Тюрин В.П., Мезенова Т.В., Кирюхина Н.А. Синдром Чарга–Стросса, дебютировавший лимфаденопатией средостения. URL: <http://www.pirogov-center.ru/specialist/clinical-supervision/detail.php?ID=690>. [Turin V.P., Mezenova T.V., Kirukhina N.A. Churg–Strauss syndrome started by lymphadenopathy of mediastenum. URL: <http://www.pirogov-center.ru/specialist/clinical-supervision/detail.php?ID=690>.]
84. Виноградов Д.Л., Виноградова Ю.Е. Синдром Чардж–Стросса в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией. 20 лет наблюдения. *Архив внутренней медицины.* 2015;4:69–72. [Vinogradov D.L., Vinogradova Ju.E. Churg–Strauss syndrome in combination with autoimmune thrombocytopenia. 20 years of observation. *Archive of internal medicine.* 2015;4:69–72.]
85. Guillevin L., Lhote F., Gayraud M., Cohen P., Jarrousse B., Lortholary O., Thibult N., Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(1):17–28.

Поступила/Received: 25.12.2017
Принята в печать/Accepted: 12.01.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталья Викторовна Багешева, к.м.н., врач-пульмонолог, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Тел.: (381) 274-44-27. E-mail: ppi100@mail.ru

Дмитрий Иванович Трухан, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Тел.: (381) 274-44-27. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Марина Викторовна Моисеева, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. Тел.: (381) 274-44-27. E-mail: lisnyak80@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Natalia V. Bagisheva, PhD, assistant professor of the Department of internal medicine and outpatient therapy of Omsk state medical university of the Ministry of Health of Russia, pulmonologist. Address: 644043, Omsk, 12 Lenina St. Tel.: +73812744427. E-mail: ppi100@mail.ru

Dmitry I. Trukhan, MD, associate professor of the Department of internal medicine and outpatient therapy of Omsk state medical university of the Ministry of Health of Russia. Address: 644043, Omsk, 12 Lenina St. Tel.: +73812744427. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Marina V. Moiseeva, PhD, assistant professor of the Department of internal medicine and outpatient therapy of Omsk state medical university of the Ministry of Health of Russia. Address: 644043, Omsk, 12 Lenina St. Tel.: +73812744427. E-mail: isnyak80@mail.ru

© А.А. Зайцев, 2018

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

А.А. ЗАЙЦЕВ

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва



Публикация посвящена актуальным вопросам эпидемиологии, диагностики и лечения внебольничной пневмонии. Представлены данные по этиологии заболевания, ключевые вопросы диагностики пневмонии и направления стартовой антимикробной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия. Терапия. 2018;1(19):63–71

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND ANTIMICROBIAL THERAPY

A.A. ZAITZEV

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

63

The publication is devoted to actual aspects of epidemiology, diagnostics and treatment of community-acquired pneumonia. Data of its etiology, key points of diagnostics and directions of start antimicrobial therapy are introduced there.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Zaitzev A.A. Community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnostics and antimicrobial therapy. Therapy. 2018;1(19):63–71

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Внебольничная пневмония (ВП) до настоящего времени является «краеугольным камнем» практического здравоохранения вследствие высокой заболеваемости и смертности. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в общей популяции заболеваемость ВП составляет 1–12‰, а среди лиц старше 65 лет – 25–44‰ [1]. В США было проведено глобальное исследование, включившее данные о 388 406 госпитализированных пациентах с ВП в течение 2004–2005 гг. [2]. Распространенность ВП варьировалась от 0,33 на 1000 жителей у лиц молодого возраста до 35,8 на 1000 населения среди пожилых людей старше 90 лет. Распространенность ВП, требующей госпитализации,

составила в среднем 2,75 и 2,96 на 1000 жителей в год в 2005 и 2006 гг. соответственно, а заболеваемость у лиц старше 60 лет достигала 7,65‰ у пациентов в возрасте старше 60 лет. Таким образом, в США ежегодно переносит ВП более 5 млн человек. В Германии общее число ежегодно регистрируемых случаев ВП оценивается в пределах от 400 тыс. до 600 тыс. пациентов в год, при этом необходимость в госпитализации составляет 30–50% [3]. Доступные данные по заболеваемости ВП в странах Евросоюза свидетельствуют о том, что ежегодно общее число взрослых больных ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек [1]. В России официальная статистика учитывает 400–500 тыс. больных ВП в год. Например, в 2015 г. уровень заболеваемости ВП в Российской Федерации составил 337,77 на 100 тыс. населения, а в 2016 г. –

418,18, у детей до 17 лет в 2015 г. — 600,08 на 100 тыс. населения, в 2016 г. — 688,81. В то же время результаты отдельных эпидемиологических исследований и расчетные данные позволяют предположить, что реальная заболеваемость ВП в России составляет 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1 500 000 человек. Кроме того, следует принимать во внимание высокую заболеваемость ВП у отдельных категорий, например военнослужащих по призыву. Так, по доступным данным, заболеваемость ВП у военнослужащих по призыву достигает 30–40‰ [5–6].

Важнейшей проблемой остается высокая летальность при пневмонии. До настоящего времени инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, грипп) занимают 3-е место среди ведущих причин смерти от различных заболеваний, уступая лишь инфарктам и сосудистым катастрофам, забирая на себя более 3 млн летальных исходов по всему миру. В России из числа госпитализированных по поводу пневмонии пациентов в среднем умирают около 3–4% [1].

ЭТИОЛОГИЯ ВП

Основным возбудителем ВП до настоящего времени является *Streptococcus pneumoniae* (30–50% случаев заболевания). К более редким (3–5%) «типичным» возбудителям ВП (3–5%) относятся *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* (реже другие энтеробактерии — *Escherichia coli* и др.) [7–9]. Для амбулаторной практики определенное значение имеют «атипичные» микроорганизмы (8–30% случаев нетяжелой ВП) — *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. А при тяжелом течении ВП существует вероятность инфицирования *Legionella pneumophila*. В ряде случаев ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, лиц с иммунодефицитами). Нередко (~50%) у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляют два и более возбудителя, чаще всего это сочетание пневмококка с микоплазменной или хламидийной инфекцией, что утяжеляет течение заболевания.

Пневмония может быть вызвана респираторными вирусами (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальный вирус и др.). Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с ВП носит сезонный характер и возрастает в холодное время года. Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (ОДН). Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризуется быстро

прогрессирующим течением с развитием выраженной ОДН) и вторичную бактериальную пневмонию (вирусно-бактериальная пневмония), которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа [10]. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. pneumoniae* и *S. aureus* [10–12].

Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии и предшествующей системной антибиотикотерапии. Так, ключевыми возбудителями нетяжелой ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний и не принимавших в последние 3 мес антибактериальных препаратов чаще всего являются пневмококк, «атипичные» микроорганизмы и их сочетания. У больных нетяжелой ВП, принимавших в последние 3 мес антибактериальные препараты и/или имеющих сопутствующую патологию (хроническую обструктивную болезнь легких — ХОБЛ, сахарный диабет, сердечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, заболевания печени, алкоголизм, наркоманию, дефицит массы тела), помимо *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, возрастает роль таких возбудителей, как *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*, в том числе штаммов, обладающих механизмами антибиотикорезистентности.

ДИАГНОСТИКА ВП

Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и боли в груди.

Классическими объективными признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного звука над пораженным участком легкого, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Обязательным при подозрении на ВП является проведение обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При выявлении нетипичной для пневмонии рентгенологической картины (обтурационный ателектаз, деструктивные изменения, признаки инфаркт-пневмонии при тромбозе легочной артерии) либо, напротив, при отсутствии изменений на рентгенограмме у пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии целесообразно выполнение компьютерной томографии.

Помимо сбора анамнеза, физического обследования и рентгенографии органов грудной клетки на поликлиническом уровне, необходимо выполнять общий анализ крови (лейкоцитоз более $10-12 \times 10^9/\text{л}$ указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции; лейкопения ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз выше $25 \times 10^9/\text{л}$ являются неблагоприятными прогностическими признаками) и пульсоксиметрию (SpO_2 менее 90% является признаком ОДН).

Кроме того, перспективным с практической точки зрения является определение у всех пациентов с предполагаемой по клиническим данным пневмонией уровня С-реактивного белка (СРБ) [9, 13]. Диагноз пневмонии следует считать вероятным при значении уровня СРБ >100 мг/л, а низкий уровень СРБ (<20 мг/л) делает данный диагноз маловероятным. Промежуточные данные диктуют необходимость дообследования пациента для установления диагноза (рентгенография органов грудной клетки и пр.).

На поликлиническом уровне диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения и необходимости госпитализации пациента. С этой целью проводится сбор анамнеза, физическое обследование больного, рентгенография органов грудной клетки, пульсоксиметрия, анализ крови с определением числа лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы, а также при наличии возможностей определение уровня СРБ количественным способом. Микробиологическая диагностика, как правило, не проводится, так как не оказывает существенного влияния на выбор антибактериального препарата.

Одним из наиболее важных вопросов является определение места лечения пациента:

- 1) амбулаторно, в домашних условиях;
- 2) в стационаре в палате общего профиля;
- 3) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

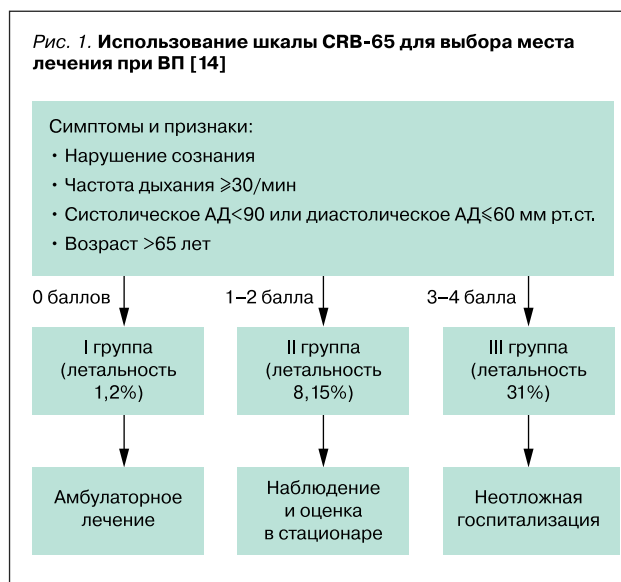
С учетом современных подходов к ведению взрослых пациентов с ВП около 70% больных могут с успехом лечиться на дому. К преимуществам амбулаторного лечения стоит отнести комфортность для пациента и минимизацию риска развития нозокомиальных инфекций. Также необходимо помнить, что решение о госпитализации пациента сопровождается значительным увеличением экономических расходов, поскольку стоимость стационарного лечения пневмонии в десятки раз превышает затраты на амбулаторное ведение больных ВП.

Помочь разобраться врачу в данном вопросе призваны так называемые критерии, или показания, к госпитализации, а также ряд специализированных шкал, количественно стратифицирующих по тяжести состояния и дальнейшему прогнозу пациентов с ВП. С практической точки зрения наиболее простыми и доступными для рутинного использования являются прогностические шкалы CURB-65 и CRB-65 [14]. В их основе лежит модифицированная шкала Британского торакального общества, предполагающая оценку 5 и 4 параметров соответственно. Пример использования шкалы CRB-65, не требующей определения каких-либо лабораторных показателей, представлен на *рис. 1*.

На этапе приемных отделений стационаров наиболее оптимальным инструментом прогноза с возможностью определения необходимости госпитализации в ОРИТ является шкала SMRT-CO (*табл. 1*) [15–16].

В случае диагностирования нетяжелой пневмонии (отсутствие критериев тяжелого течения, 2 и менее баллов по шкале SMRT-CO) пациента следует госпитализировать в отделение общего профиля (общепрофильное, пульмонологическое).

Хотелось бы отметить, что внедрение описанных выше прогностических шкал при ВП позволяет сократить частоту необоснованных госпитализаций среди пациентов с низким риском неблагоприятного прогноза, а также выделить категорию лиц, нуждающихся



ся в интенсивной терапии. Однако прогностические шкалы не рассматривают такие факторы, как декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, вариабельность клинической картины и возможность быстрого прогрессирования заболевания, немедицинские показания к госпитализации [1]. В связи с этим количественные значения шкал могут играть вспомогательную роль при выборе места лечения, но в каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться врачом индивидуально. Стоит заметить, что у лиц молодого возраста возможности шкалы CRB-65 чрезвычайно ограничены [16].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Основными ориентирами при выборе тактики антибактериальной терапии (АБТ) являются анализ клинико-эпидемиологической ситуации (наиболее вероятные возбудители ВП), региональная ситуация по антибиотикорезистентности, оценка безопасности применения антибиотика, его фармакокинетические характеристики, приверженность больного лечению.

При анализе клинико-эпидемиологической ситуации ведущее значение приобретает тщательное изучение анамнеза, позволяющее в ряде случаев актуализировать возбудителей пневмонии (*табл. 2*) и соответственно проводить целенаправленную этиотропную АБТ.

Таблица 1. Шкала SMART-COP/SMRT-CO [15]

SMART-CO	Параметры	Баллы
S	Систолическое АД <90 мм рт.ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови <3,5 г/дл*	1
R	ЧДД ≥25/мин в возрасте ≤50 лет и ≥30/мин в возрасте >50 лет	1
T	ЧСС ≥125/мин	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO ₂ * <70 мм рт.ст. или SpO ₂ <94% или PaO ₂ /FiO ₂ <333 в возрасте ≤50 лет PaO ₂ * <60 мм рт.ст. или SpO ₂ < 90% или PaO ₂ /FiO ₂ <250 в возрасте >50 лет	2
P	pH* артериальной крови <7,35	2
Общее число баллов		

* Не оцениваются в шкале SMART-CO. Интерпретация SMART-CO: 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах; 2 балла – средний риск; 3 и более баллов – высокий риск. АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений.

66

Следующим важным моментом является оценка региональной ситуации по антибиотикорезистентности ключевых возбудителей пневмонии и выявление факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными и высоковирулентными микроорганизмами (рис. 2).

Как уже было отмечено, основным возбудителем ВП является *S. pneumoniae* – 30–50% случаев заболевания [8–9]. Кроме того, для пневмококковой пневмонии характерны нередкое развитие бактериемии, высокая летальность. Стоит отметить, что в последние годы актуальной проблемой является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к β-лактамам антибиотикам и рост устойчивости к макролидам [18]. Как показывает отечественное многоцентровое исследование Церебрус, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину в 2011–2012 гг. составил 3,8, 2,8 и 15,4% соответственно, и данная негативная тенденция будет усугубляться с течением времени [19]. Согласно данным другого исследования, проводившегося в 5 европейских странах, частота выявления штаммов *S. pneumoniae*, не чувствительных к амоксициллину, азитромицину и кларитромицину, составила 8,1, 43,2 и 43,2% соответственно [20].

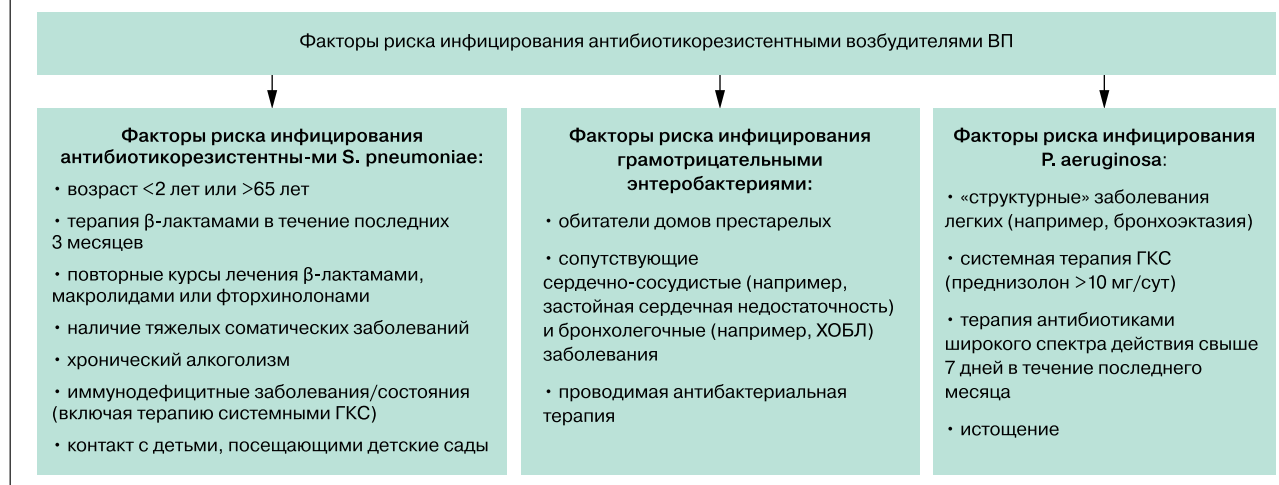
Таким образом, в стартовой терапии ВП приоритетное место до настоящего времени занимают β-лактамы антибиотиков. Это связано с высокой

Таблица 2. Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии [1]

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грамотрицательные бактерии (чаще <i>K. pneumoniae</i>)
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella spp.</i>
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта	Анаэробы
Гнойничковые заболевания кожи	<i>S. aureus</i>
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , реже непосредственно вирусное поражение легочной ткани
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Иммуносупрессия (например, ВИЧ)	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i> *
Вспышка пневмонии среди проживающих вместе родственников	<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школьники, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Пневмония у лиц, вернувшихся из командировки/отпуска из эндемичных районов (страны Юго-Восточной Азии, Китай, Южная Америка, Испания, Англия)	ТОРС-ассоциированный коронавирус, вирус птичьего гриппа H5N1, вирус гриппа H1N1

* Факторы риска развития легионеллезной инфекции: развитие пневмонии в теплое время года; мужчины в возрасте старше 40 лет; путешествие (отдых с выездом) внутри страны или за рубеж, совпадающее со сроком инкубационного периода (от 2 до 10 дней до начала заболевания); курение, злоупотребление алкоголем, наркомания; наличие сопутствующих заболеваний: диабет, сердечно-сосудистая патология, хронические болезни органов дыхания, заболевания почек и пр.; прием системных глюкокортикостероидов – ГКС, интенсивная иммуносупрессивная терапия; работа в туристических или гостиничных комплексах; занятость на строительных или земляных работах. ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром.

Рис. 2. Факторы риска инфицирования антибиотикорезистентными микроорганизмами [17]



бактерицидной активностью против пиогенных возбудителей ВП и невысокими цифрами устойчивости микроорганизмов к аминопенициллинам. В связи с этим во всех клинических рекомендациях различных международных и национальных сообществ, вышедших в последние годы, приоритет в стартовой терапии ВП отдается β-лактамам [21–24]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения относят β-лактамы к препаратам первой линии при ВП и предлагают использовать амоксициллин, амоксициллин/клавуланат в качестве препаратов выбора (ключевых препаратов) для эмпирической терапии нетяжелой ВП [25].

С учетом этих данных у пациентов с нетяжелой ВП, не имеющих факторов риска неэффективности терапии (больные без сопутствующих заболеваний и не принимавших за последние 3 мес системных антимикробных препаратов – АМП ≥2 дней), препаратом выбора является амоксициллин. При аллергии на β-лактамы применяются макролиды или респираторные фторхинолоны. В районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения альтернативных режимов терапии (респираторные фторхинолоны).

У пациентов с нетяжелой ВП, имеющих факторы риска неэффективности терапии¹ (табл. 3), препаратами выбора являются «защищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат). Альтернативой в данной ситуации может быть применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

У госпитализированных пациентов целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков (табл. 4). Через 2–4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса лечения (ступенчатая терапия). При нетяжелом течении ВП у госпитализиро-

Таблица 3. Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов

Группа	Режим терапии
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес АМП ≥2 дней	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь ^{1, 2}
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес АМП ≥2 дней	Амоксициллин/клавуланат внутрь, или Респираторный фторхинолон ³ внутрь, или Цефдиторен внутрь

¹ Макролиды являются препаратами выбора при непереносимости β-лактамов при доказанной «атипичной» этиологии ВП (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) или подозрении на нее. Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин).

² В районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения альтернативных режимов терапии (респираторные фторхинолоны).

³ Левофлоксацин, моксифлоксацин.

ванных больных, особенно в случае госпитализации по немедицинским показаниям, допускается сразу назначение антибиотиков внутрь.

В качестве стартовой терапии рекомендовано применение цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат). Альтернативным режимом является применение

¹ Больные, получавшие в последние 3 мес антибактериальные препараты и/или имеющие сопутствующие заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет, заболевания печени), злоупотребление алкоголем, дефицит массы тела. В данном случае возрастает вероятность этиологической роли в развитии ВП микроорганизмов, обладающих механизмами резистентности, грамотрицательных бактерий.

Таблица 4. АБТ нетяжелой ВП в стационаре

Группа	АБТ
Пациенты с ВП нетяжелого течения (лечение в условиях терапевтического/пульмонологического отделения)	Амоксициллин/клавуланат в/в. Цефтриаксон в/в, в/м. Цефотаксим в/в, в/м. Ампициллин в/в, в/м или «Респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в (в режиме ступенчатой терапии)

«респираторных» фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) в режиме ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АБТ тяжелой ВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа [4]. Препаратами выбора являются ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), цефепим, цефтаролин или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения (табл. 5). Альтернативным режимом эмпирической антибиотикотерапии тяжелой ВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

При тяжелой ВП назначение антибиотиков должно быть неотложным; отсрочка с началом лечения на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. Стартовая антибиотикотерапия тяжелой ВП в обязательном порядке предполагает внутривенное (в/в) введение препарата. По мере клинической стабилизации пациента возможна реализация стратегии ступенчатой терапии.

У пациентов с факторами риска инфицирования *Paeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамы антибиотиков с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в дозе 1 г/сут; β-лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II–III поколений и макролидами либо с респираторными фторхинолонами.

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные β-лактамы, карбапенемы либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом.

В дополнение к антимикробной терапии у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется эмпирическое применение ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты (осельтамивир,

Таблица 5. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [4, 6]

Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ и аспирации
Амоксициллин/клавуланат, цефтаролин, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в+цефтриаксон, цефотаксим в/в. Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в+ванкомицин в/в или линезолид в/в ²
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в+ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в ³ , или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в+аминогликозид II–III поколений ³ в/в+азитромицин или кларитромицин в/в, или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в+аминогликозид II–III поколений ⁴ в/в+моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в+клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к АБТ могут назначать осельтамивир ⁵ внутрь или занамивир ингаляционно

¹ Длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП.

² При микробиологических и клинико-рентгенологических указаниях на *S. Aureus*.

³ Левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

⁴ Могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*.

⁵ У пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

занамивир) могут назначаться эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом полимеразной цепной реакции).

Критерии эффективности АБТ

Первоначальная оценка эффективности АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки

являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, дыхательной и полиорганной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, антибиотикотерапия расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо модифицировать/поменять выбранный режим терапии. В обязательном порядке необходимо тщательно пересмотреть анамнестические, эпидемиологические и клиничко-рентгенологические данные, что позволит уточнить альтернативную этиологию заболевания, провести дообследование больного для уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП (рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование плевральных полостей, фибробронхоскопия, эхокардиография, осмотр ЛОР-специалистом и пр.) и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований [17].

Продолжительность АБТ

При нетяжелой ВП АБТ может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела, наблюдаемой в течение 3 сут, при положительной динамике других симптомов заболевания. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней [1]. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии (макролиды, «респираторные» фторхинолоны) должна составлять 14 дней.

При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс АБТ (выбор оптимальной продолжительности лечения определяется индивидуально). Более длительные курсы лечения (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella spp.*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*. Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.

При решении вопроса об отмене антибиотика рекомендуется руководствоваться следующими основными критериями [1, 4, 6]:

- температура $<37,5$ °С в течение 3 последовательных суток;
- частота дыхания менее 20 в минуту;
- число лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$;
- уровень СРБ менее 20 мг/л;
- отсутствие гнойной мокроты;
- положительная динамика на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибиотикотерапии или ее модификации. Однако в случае длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и

рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ВП с другими заболеваниями.

Ступенчатая АБТ ВП

Ступенчатая АБТ предполагает 2-этапное применение антибиотиков: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибиотика, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам и с одинаковым уровнем приобретенной устойчивости.

Критериями перехода с парентерального на пероральный прием антибиотика являются:

- нормальная температура тела ($<37,5$ °С) при двух измерениях с интервалом 8 ч;
- уменьшение одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика других симптомов заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения антибиотика появляется в среднем через 2–3 дня после начала лечения.

Для ступенчатой АБТ используют следующие антибиотики: амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин (табл. 6).

Для некоторых антибиотиков, не имеющих лекарственных форм для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, ампициллин → амоксициллин, цефтриаксон → цефдиторен).

Таблица 6. Антибиотики, используемые для ступенчатой терапии ВП

Препарат для в/в применения	Препарат для перорального приема
Левофлоксацин 500 мг каждые 12 ч	Левофлоксацин 500 мг каждые 12 ч
Моксифлоксацин 400 мг каждые 24 ч	Моксифлоксацин 400 мг каждые 24 ч
Ампициллин 1–2 г каждые 6 ч	Амоксициллин 1 г каждые 8 ч
Амоксициллин/клавуланат 1–2 г/200 мг каждые 8 ч	Амоксициллин/клавуланат 875/125 каждые 8 ч, 1 г/62,5 мг каждые 12 ч
Цефтриаксон 1–2 г каждые 24 ч	Цефдиторен 400 мг каждые 12 ч



ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., [Страчунский Л.С.], Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 82 с. [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., [Strachunsky L.S.], Kozlov R.S., Rachina S.A., Yakovlev S.V. Community-acquired pneumonia in adults. Practical recommendations concerning diagnostics, treatment and prevention. M., 2010. P.82.]
2. Ewig S., Birkner N., Strauss R., Schaefer E., Pauletzki J., Bischoff H., Schraeder P., Welte T., Hoeffken G. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062-9.
3. Marrie T.J., Lau C.Y., Wheeler S.L., Wong C.J., Vandervoort M.K., Feagan B.G. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. *Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin*. *JAMA*. 2000;283:749-55.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М., 2014. Доступно на www.pulmonology.ru. [Chuchaalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Turin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. Clinical recommendations for diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adult patients. M., 2014.]
5. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Анализ состояния пульмонологической помощи в вооруженных силах и пути ее улучшения. *Воен.-мед. журн.* 2008;329(8):31-40. [Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Analysis of the condition of pulmonological care for military forces and ways of its improvement. *Military-med. journal*. 2008;329(8):31-40.]
6. Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И., Крюков Е.В., Харитонов М.Ю., Чернов С.А., Макаревич А.М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. *Воен.-мед. журн.* 2016;3:4-14. [Ovchinnikov Ju.V., Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I., Krjukov E.V., Kharitonov M.Ju., Chernov S.A., Makaryevich A.M. Community-acquired pneumonia in military staff: tactics of curation and antimicrobial therapy. *Military-med. journal*. 2016;3:4-14.]
7. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe *Thorax*. 2012;67:71-9.
8. Mandell L.A., Wunderink R.G., et al. Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D., Dean N.C., Dowell S.F., File T.M., Musher D.M., Niederman M.S., Torres A., Whitney C.G. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Доступно на <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>.
9. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J.M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011;17(6):1-59.
10. Зайцев А.А. Грипп и тяжелая пневмония: ключевые вопросы диагностики, фармакотерапии, профилактики. *Фарматека*. 2016;4:21-6. [Zaitsev A.A. Gripe and severe pneumonia: key points of diagnostics, pharmacotherapy, prevention. *Pharmateka*. 2016;4:21-6.]
11. Louie J., Acosta M., Winter K., Jean C., Gavali S., Schechter R., Vugia D., Harriman K., Matyas B., Glaser C.A., Samuel M.C., Rosenberg J., Talarico J., Hatch D. California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302(17):1896-902.
12. Maruyama T., Fujisawa T., Suga S., Nakamura H., Nagao M., Taniguchi K., Tsutsui K., Ihara T., Niederman M.S. Outcomes and Prognostic Features of Patients With Influenza Requiring Hospitalization and Receiving Early Antiviral Therapy: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Chest*. 2016;149:526-34.
13. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36-41. [Zaitsev A.A., Ovchinnikov Ju.V., Kondratjeva T.V. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia case. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36-41.]
14. Bauer T., Ewig S., Marre R., Suttrop N., Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J. Intern. Med.* 2006;260(1):93-101.
15. Charles P., Wolfe R., Whitby M., Fine M.J., Fuller A.J., Stirling R., Wright A.A., Ramirez J.A., Christiansen K.J., Waterer G.W., Pierce R.J., Armstrong J.G., Korman T.M., Holmes P., Obrosky D.S., Peyrani P., Johnson B., Hooy M. SMART-COP: a tool for predicting the need for in-tensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47(3):375-84.
16. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов. *Пульмонология*. 2014;5:67-72. [Zaitsev A.A., Ovchinnikov Ju.V., Kondratjeva T.V. Analysis of clinical-diagnostical capacities of instruments for community-acquired pneumonia severity and prognosis estimation in young-age patients from organized collectives. *Pulmonology*. 2014;5:67-72.]
17. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Трудная пневмония. Пособие для врачей. Отделение пульмонологии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. М., 2010. 56 с. [Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Difficult pneumonia. Manual for physicians. Department of pulmonology of N.N. Burdenko Main Military Hospital. M., 2010. P. 56.]
18. Jones R., Jacobs M., Sader H. Evolving trends in Streptococcus pneumoniae resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2010;36:197-204.
19. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. Клинико-экономическая оценка использования цефтаролина фосамила в терапии взрослых госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой этиологии с позиции общества. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(1):33-52. [Belkova Ju.A., Rachina S.A., Kozliv P.S. Clinical-economical estimation of ceftaroline fosamil in the therapy of adult hospitalized patients with pneumococcal etiology community-acquired pneumonia from the positions of society. *Clin. microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2015;17(1):33-52.]

20. Biedebach D., Badal R., Huang M., Motyl M., Singhal P.K., Kozlov R.S., Roman A.D., Marcella S. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. Infect. Dis. Ther. 2016;5(3):405.
21. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. Доступно на <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/chapter/1-Recommendations#community-acquired-pneumonia-2>.
22. Boyles T., Brink A., Calligaro G., Cohen C., Dheda K., Maartens G., Richards G.A., van Zyl Smit R., Smith C., Wasserman S., Whitelaw A.C., Feldman C. South African guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. J. Thorac. Dis. 2017;9(6):1469-502.
23. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. In Médecine et Maladies Infectieuses. 2011;41(5):221-8.
24. Cao B., Huang Y., She D., Cheng Q.J., Fan H., Tian X.L., Xu J.F., Zhang J., Chen Y., Shen N., Wang H., Jiang M., Zhang X.Y., Shi Y., He B., He L.X., Liu Y.N., Qu J.M. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Clin. Respir. J. 2017.
25. 20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017).

Поступила/Received: 02.02.2018

Принята в печать/Accepted: 19.02.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Андрей Алексеевич Зайцев, д.м.н., главный пульмонолог ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ, Москва.
E-mail: a-zaicev@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR:

Andrey A. Zaitzev, MD, chief pulmonologist of N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the RF, Moscow. E-mail: a-zaicev@yandex.ru

**Всероссийская Конференция
«КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ
И АЛЛЕРГОЛОГИЯ –
ПРАКТИЧЕСКОМУ
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ»**

27-28 февраля 2018
Здание Мэрии г. Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Оргкомитет:
E-mail: expokomitet@gmail.com, ealat@mail.ru
Web-site: www.raaci.ru, www.expodata.info
Тел.: (495) 617-36-43/44; 8(968) 867-10-64
Факс: (495) 617-36-79

ЗКСПО ПРЕСС

16+ Реклама

**Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.
Регистрация на сайте www.expodata.info обязательна!**

© В.М. Свистушкин, К.Б. Волкова, 2018

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В.М. СВИСТУШКИН, К.Б. ВОЛКОВА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва



На сегодняшний день проблема лечения острых заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) не вызывает сомнений. Ежегодно тысячи детей и взрослых сталкиваются с данной патологией. Наличие большого разнообразия системных антибиотиков, местных противовоспалительных препаратов и бесконтрольное их использование привело к увеличению резистентности бактериальной флоры, но, к сожалению, никак окончательно не решило проблему своевременного и рационального лечения острых воспалительных заболеваний. Цель данного исследования – оптимизировать возможности применения антисептических средств растительного происхождения при острых заболеваниях ВДП. В статье показана актуальность данной патологии и описана возможность применения средств растительного происхождения при комплексном лечении острой патологии ВДП.

Ключевые слова: тонзиллит, фарингит, ларингит, Тонзилгон® Н, воспаление.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Волкова К.Б. Применение антисептических средств растительного происхождения при острых заболеваниях верхних дыхательных путей. Терапия. 2018; 1(19):72–76

72

USE OF ANTISEPTIC HERBAL-BASED MEDICAMENTS IN CASE OF ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACTUS PATHOLOGY

V.M. SVISTUSHKIN, K.B. VOLKOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), Moscow

Nowadays the problem of acute respiratory tractus pathoogy treatment does not cause any doubths. Every year thouthands of infants and adults are facing that pathology. Wide variety of systemic antibiotics, local antiinflammatory remedies and uncontrolled use of them led to increase of bacterial flora resistance. But, unfortunately, it did not definitively solve the problem of timely and rational treatment of acute inflammatory diseases. The aim of current research is to optimize the capacities of herbal antiseptic remedies use in case of upper respiratory tractus acute pathology. Article reflects the actuality of this disease and describes the possibiity of herbal remedies use in the complex treatment of upper respiratory tractus acute pathology.

Key words: tonsillitis, pharyngitis, laryngitis, Tonsilgon® H, inflammation.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Svistushkin V.M., Volkova K.B. Use of antiseptic herbal-based medicaments in case of upper respiratory tractus pathology. Therapy. 2018; 1(19):72–76

Состояние здоровья населения — это актуальная проблема, что детерминировано комплексом социальных, экономических, эколого-гигиенических факторов. К сожалению, изменения в состоянии здоровья детей и подростков носят в основном негативный характер. В структуре заболеваемости на первом месте болезни органов дыхания (23,1%), далее соответственно болезни системы кровообращения (10%), травмы и отравления (8,91%), болезни глаза (8,5%), болезни мочеполовой системы (7,1%), костно-мышечной системы (6,8%), пищеварения (6,4%), кожи и подкожной клетчатки (5,5%). Ежегодно в России регистрируется более 40 млн случаев острых респираторных инфекций (ОРИ), которые сопровождаются такими патологиями, как тонзиллит (острая форма), фарингит (катаральная форма), ларингит (катаральный, гнойный, флегмонозный). По данным статистики, с данными заболеваниями встречаются преимущественно дети младшего возраста. Это возможно объяснить незрелостью защитных реакций, утратой пассивного материнского и недостаточным уровнем приобретенного иммунитета, частые контакты с многообразными инфекционными агентами. Максимальная заболеваемость ОРИ среди детей отмечена в возрасте от 6 мес до 6 лет и составляет в среднем 4–6 случаев в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2–5 случаев в год, а среди взрослых не превышает 2–4 случаев на протяжении года. Интересно, что это всеобщая закономерность, и она прослеживается у детей во всех странах мира независимо от уровня экономического развития [1, 2].

Однако ОРИ характерны не только для детского возраста. Так, в Российской Федерации их распространенность составляет от 2,3 до 5 тыс. случаев на 100 000 взрослого населения. Из общего числа случаев временной нетрудоспособности по всем болезням на грипп и острые заболевания ВДП приходится 12–14%, а наносимый ими экономический ущерб составляет около 90% всего ущерба от инфекционных болезней. К основным жалобам у такой группы больных относятся боль и дискомфорт в горле, ощущение инородного тела в горле, нарушение глотания, субфебрилитет, слабость и т.д. У взрослых нередко выявляются осложнения данных заболеваний: острый трахеит, ларинготрахеит, бронхит, пневмония и др. [3].

По данным ряда исследователей, частота формирования хронической рецидивирующей патологии со стороны ЛОР-органов составляет 30–40% [4]. Наиболее часто встречается хронический тонзиллит. Так, заболеваемость населения хроническим тонзиллитом составляет по разным оценкам от 22,1 до 40,1%. Зачастую хронический тонзиллит характеризуется упорным течением с высокой вероятностью метатонзиллярных осложнений. В последние годы убедительно доказано, что небные миндалины активно участвуют в формировании местного и гуморального иммунитета. Это объясняет тот факт, что проблема выбора оптимального мето-

да лечения при хроническом тонзиллите остается актуальной [3].

При хроническом тонзиллите возникает нарушение защитно-приспособительных механизмов ткани небных миндалин, а бактериальная инвазия способствует возникновению и поддержанию воспалительного процесса. Хроническое воспаление усугубляет нарушение оттока, возникшего на фоне рубцовых изменений в области устьев лакун, капсулы миндалины и миндаликовых дужек и способствует поддержанию интоксикации организма. В связи с важной ролью небных миндалин в иммуногенезе и местной защите слизистых оболочек ВДП наиболее целесообразным представляется шаблонный подход к выбору терапии с обоснованным использованием консервативных методов лечения. Выбор того или иного метода лечения или комплекса методов зависит от формы хронического тонзиллита, функционального состояния небных миндалин. Современные комплексы и методы лечения хронического тонзиллита, к сожалению, обладают кратковременным эффектом и требуют повторных курсов [3, 4].

Острый фарингит также относится к числу широко распространенных заболеваний ВДП. К примеру, около 36% обращений к ЛОР-врачу приходится на фарингиты. Поверхность слизистой оболочки глотки, регулярно подвергаясь воздействию микроорганизмов, представляет собой один из основных путей их проникновения в организм человека. В обычных условиях флора задерживается в ВДП, в то время как нижние дыхательные пути остаются стерильными за счет эффективно работающих защитных механизмов (мукоцилиарный и иммунный). В результате несостоятельности указанных защитных механизмов развивается воспалительный процесс. В связи с распространенностью острого фарингита разработка эффективных методов лечения и профилактики приобретает особую актуальность и обуславливает появление множества методов обследования и лечения [4].

Известно, что проблема лечения больных с острым ларингитом полностью не решена до настоящего времени и привлекает внимание практических врачей. Определяется это значительным местом, занимаемым данной нозологией в структуре общей ЛОР-патологии (по данным разных авторов от 15 до 32%). Острые ларингиты разнообразны по своей форме и степени тяжести, важную роль в их течении может играть интоксикация, нарушение дыхания. Воспалительные изменения в слизистой оболочке и подлежащих слоях гортани могут вызывать выраженные органические и функциональные изменения, нарушать трудоспособность, а в ряде случаев при отсутствии своевременной помощи приводят к гибели больного. Несмотря на широкий спектр существующих методов лечения, результаты проводимой терапии не всегда удовлетворяют оториноларингологов, поэтому сохраняется потребность в разработке новых дополнительных способов лечения, в частности топических фармакофизических

методов, воздействующих непосредственно на воспалительно-дистрофические процессы в гортани [4, 5].

Стоит напомнить, что большинство инфекций имеют вирусную этиологию. Поэтому использование системных антибактериальных препаратов, согласно последним руководствам по респираторным инфекциям [4], является недопустимым в ряде случаев. Появление антибиотиков, ставших достижением века, изменило медицинские прогнозы в отношении очаговой и общей инфекции. Однако спустя несколько лет благодаря постоянно действующим механизмам приспособления многие виды бактерий приобрели устойчивость к самым распространенным классам антибиотиков. Появление резистентных штаммов является основной проблемой в лечении заболеваний ВДП. Однако местного лечения, которое порой лишь купирует болевой симптом, недостаточно. К препаратам последней группы относятся антисептики, НПВС, лизаты бактерий и др. [5].

В связи с этим более 50 лет назад начато применение растительных препаратов, которые, благодаря их высокой переносимости, хорошо зарекомендовали себя при лечении острых заболеваний ВДП. Одним из них является фитотерапевтический препарат Тонзилгон® Н, применяемый во всем мире для лечения острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей. Он представляет собой экстракт из 7 лекарственных растений: корня алтея (*Althaeae radix*), цветков ромашки аптечной (*Matricariae flos*), травы тысячелистника (*Millefolii herba*), коры дуба (*Quercus cortex*), листьев грецкого ореха (*Juglandis folium*), травы хвоща (*Equiseti herba*) и травы одуванчика (*Taraxaci herba*). Данный состав продемонстрировал высокую фармакологическую эффективность, так как обладает антисептическим, противовоспалительным, иммуномодулирующим и противовирусным действием [5].

Клинически доказано, что использование данного препарата при комбинированном лечении тонзиллита, фарингита и ларингита уменьшает выраженность следующих симптомов: болевого синдрома, чувства саднения в горле, осиплости голоса, ощущения инородного тела. Также улучшается общее самочувствие. Следует отметить, что наиболее выраженный положительный эффект от терапии получен у пациентов, начавших использование препарата в первые сутки заболевания [6].

Установлено, что эпителий дыхательных путей является основным фактором защиты организма от вирусов и бактериальной флоры. Механизмы комплексной защиты в тканях препятствуют колонизации и зараже-

нию. На культуре клеток легочного эпителия А549 проведено исследование *in vitro* препарата Тонзилгон® Н, по результатам которого была установлена потенциальная возможность подавления воспаления в дыхательных путях за счет снижения продукции ИЛ-8 и β -дефензина-2 человека в эпителиальных клетках [4]. Описано также иммуномодулирующее влияние препарата на иммунные клетки у здоровых испытуемых *in vitro* [6]. Все это говорит о его благоприятном воздействии на врожденные и адаптивные механизмы иммунной системы. Зафиксировано положительное влияние препарата на антиоксидантную защиту у детей с хроническим тонзиллитом [2, 6]. Дрынов с соавт. изучил действие препарата Тонзилгон® Н (в виде капель для приема внутрь) для профилактики ОРВИ и рецидивирующего тонзиллита у детей в России. Затем в 2008 г. Berger описал эффективность и безопасность этого препарата (в виде капель и драже) у детей в рамках клинического исследования, проведенного в Германии в 2006–2007 гг. [5]. Все эти исследования описывают положительный опыт его применения при лечении инфекций ВДП.

В России утвержден ряд показаний к применению растительного лекарственного средства Тонзилгон® Н: острые и хронические заболевания ВДП (тонзиллит, фарингит, ларингит) и профилактика осложнений при респираторно-вирусных инфекциях, а также вспомогательное лечение бактериальных инфекций при антибактериальной терапии [6].

Препарат выпускается в двух лекарственных формах: капли для приема внутрь и драже. Капли предназначены для детей от 1 года и взрослых. Форма драже допустима к назначению детям только с 6-летнего возраста. Обычная дозировка в острый период развития заболевания взрослым: 2 драже (или 25 капель) 5–6 раз/сут, детям школьного возраста (старше 6 лет) 1 драже (15 капель) 5–6 раз/сут, детям дошкольного возраста (старше 1 года) по 10 капель 5–6 раз/сут. После исчезновения острых симптомов заболевания (боль в горле) следует продолжить лечение препаратом в течение еще 1 недели; взрослым по 2 драже (25 капель) 3 раза/сут, детям школьного возраста (старше 6 лет) по 1 драже (15 капель) 3 раза/сут, детям дошкольного возраста (старше 1 года) по 10 капель 3 раза/сут.

Противопоказаниями к препарату являются только индивидуальные аллергические реакции на составляющие части препарата и алкоголизм (только для капель). Из побочных эффектов встречались только тошнота и рвота. До настоящего времени случаи передозировки не зафиксированы. [7]

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абросимова М.Ю., Садыков М.М. Проблемы реализации принципа автономии пациента в амбулаторной педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. Т. 6. 2007. № 4. [Abrosimova M.Ju., Sadykov M.M. Problems of realization of patient autonomy in outpatient pediatric practice. // Questions of modern pediatrics. – В. 6. – 2007. № 4.]
2. Колобухина Л.В. Вирусные инфекции дыхательных путей. Русский медицинский журнал. Т. 8. 2000. № 13–14. С. 559–564. [Kolobukhia L.V. Viral infections of respiratory tract. Russian medical journal. В. 8. – 2000. – № 13–14. – С. 559–564.]
3. Покровский В.И. Инфекционные болезни: изучая новое не забывать старое. Терапевтический архив. 2001. – Т. 73. № 11. С. 5–6.

Тонзиллиты? Частые простуды?

Лекарственный растительный препарат

Тонзилгон® Н

Для детей
от 1 года
и взрослых*

Рег. уд. П № 01.4245/01 П № 01.4245/02



- Устраняет воспаление и боль в горле
- Сокращает число рецидивов
- Повышает иммунитет

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

*Тонзилгон® Н капли - для взрослых и детей от 1 года
Тонзилгон® Н драже - для взрослых и детей старше 6 лет

РЕКЛАМА



- [Pokrovsky V.I. Infectious diseases: study new and not forgetting old. Therapeutic archive. - 2001.- В.73., № 11. -Р.5-6.]
4. Богомолов Б.П. Поражение ротоглотки при инфекционных болезнях. Вестник оториноларингологии.2008.-№ 3. С. 58–62. [Bogomolov V.P. Oropharynx damage in case of infectious diseases. Annals of otolaryngology. - 2008. - № 3. - P.58-62.]
 5. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон® Н. Детский доктор. 2011;1:76–7. [Drynov G.I., Ivanjushkina O.K., Dyakova F.N. Results of treatment of pediatric patients with chronic tonsillitis by Tonsilgon® N. Pediatric doctor. 2011;1:76–7.]
 6. Вавилова В.П., Русова Т.В., Лебедеко А.А., Кольченко И.И. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. РМЖ. 2017. № 5. С. 350–358. [Vavilova V.P., Rusova T.V., Lebedenko A.A., Kolchenko I.I. Clinical efficacy and tolerance to Tonsilgon® N in case of upper respiratory tract recurrent infections treatment in pediatric patients: noninterventional clinical trial in Russia. RMJ 2017 № 5 с.350-358.]
 7. https://medi.ru/instrukciya/tonzilgon-n-kapli_5601/

Поступила/Received: 02.02.2018

Принята в печать/Accepted: 15.02.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Валерий Михайлович Свистушкин, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Карина Борисовна Волкова, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: (499) 248-58-73. E-mail: karina-volkova@bk.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Valery M. Svistushkin, MD, professor, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119991, Moscow, 8/2 Trubezkaya St.

Karina B. Volkova, PhD, assistant professor of the Department of ear, throat, nose diseases of general medicine Department of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119991, Moscow, 8/2 Trubezkaya St. Tel.: +74992485873. E-mail: karina-volkova@bk.ru



XXV Российский национальный конгресс
9–12 апреля 2018 года

«Человек и лекарство»

ЮБИЛЕЙ!

РЕГИСТРАЦИЯ И ЗАЯВКИ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ:
www.chelovekilekarstvo.ru

- Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- Регистрации для лиц без оплаты, организатора обязательна.

СИМПОЗИУМЫ
КОНФЕРЕНЦИИ
СЕМИНАРЫ
ДИСКУССИИ
СТУДЕНЧЕСКАЯ ОЛИМПИАДА

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ
Краснопресненская
набережная, д. 12

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений редных заболеваний
- Конкурс молодых ученых
- Конкурс студенческих работ
- Олимпиада по терапии

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

- Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.
- Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в Съезде молодых терапевтов smi@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в Выставке stand@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202
Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru

16- Реклама

© Д.И. Трухан, Н.В. Багишева, 2017

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ НА ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

Д.И. ТРУХАН, Н.В. БАГИШЕВА

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск



Кашель является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе. В статье рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики и лечения кашля на этапе оказания первичной медицинской помощи. В частности, представлены данные о возможностях применения при кашле фитопрепаратов Эвкабал® сироп и Эвкабал® бальзам С. Фармакологические свойства этих препаратов, их эффективность и безопасность в педиатрической и терапевтической практике позволяют рассматривать их в качестве симптоматических средств против кашля у взрослых и детей и рекомендовать для более широкого применения у взрослых пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи.

Ключевые слова: кашель, дифференциальная диагностика, первичная медицинская помощь, фитопрепараты, Эвкабал® сироп, Эвкабал® бальзам С.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Трухан Д.И., Багишева Н.В. Дифференциальная диагностика и лечение кашля на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Терапия. 2017;7(17): 77–86

77

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COUGH AT THE STAGE OF PRIMARY HEALTH CARE

D.I. TRUKHAN, N.V. BAGISHEVA

Omsk state medical university of the Ministry of Health of Russia

Cough is one of the most often occurring reasons for getting medical help at outpatient stage. Article considers the questions concerning differential diagnostics and treatment of cough at the primary medical aid stage performance. In particular, the data about the possibility of use while coughing such herbal formulations as Evkabal syrup and Evkabal balsam C are introduced. Pharmacologic features of these medicines, their efficacy and safety in pediatric and therapeutic practice let to consider them as symptomatic remedies against the cough in adults and infants and recommend for wider use in adult group of patients at primary medical-sanitary care stage.

Key words: cough, differential diagnostics, primary medical care, herbal formulations, Evkabal syrup, Evkabal balsam C.

Author claims concerning the absence of possible conflicts of interests.

For citation: Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Differential diagnosis and treatment of cough at the stage of primary health care. Therapy. 2017;7(17): 77–86

Кашель является сложнорефлекторным защитным актом, направленным на очищение дыхательных путей от инородных частиц или мокроты, заключающимся в толчкообразном форсированном выдохе при мгновенном открытии замкнутой голосовой щели за счет предварительного резкого нарастания внутригрудного давления.

Кашель — одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе. В РФ ежегодно регистрируется около 40 млн случаев острых респираторных инфекций, и примерно половина пациентов обращаются за медицинской помощью именно с жалобами на кашель. С учетом хронической патологии дыхательной системы становится очевидным, что этот симптом занимает одно из ведущих мест в клинической практике на этапе оказания пациенту первичной медико-санитарной помощи.

Несмотря на видимую простоту этого симптома, знакомого врачу со времен изучения пропедевтики, вопросы диагностики и лечения кашля у детей [1–5] и взрослых [6–17] по-прежнему продолжают широко обсуждаться в специализированной литературе.

Кашель возникает при раздражении рецепторов блуждающего нерва в кашлевых рефлексогенных зонах, важнейшие из которых расположены в слизистой оболочке гортани, голосовых связок, бифуркации трахеи и в местах деления крупных бронхов, так называемых бронхиальных шпорах. В мелких бронхах такие рецепторы отсутствуют (это так называемая немая зона), поэтому при их избирательном поражении патологический процесс может длительно протекать без кашля, проявляясь только одышкой.

Кашель бывает произвольным и рефлекторным (непроизвольным). В возникновении произвольного кашля ведущую роль играет кора головного мозга, которая контролирует кашлевой рефлекс. Непроизвольный кашель в большинстве случаев обусловлен раздражением специальных рецепторов дыхательных путей или плевры и чаще всего является симптомом, свидетельствующим о поражении органов дыхания.

Кашель чаще возникает при воспалительном, механическом, химическом и термическом раздражении кашлевых рецепторов.

Возникающие при воспалении отек и гиперемия, экссудативные процессы раздражают слизистую оболочку дыхательных путей, подобные раздражители могут исходить как из собственно дыхательных путей (например, при ларингите, трахеите, бронхите, бронхиолите), так и из альвеол (при пневмонии или абсцессе легкого).

К механическим раздражителям относятся выдыхаемые с воздухом мельчайшие частицы, или нарушения проходимости дыхательных путей вследствие их сдавления извне (аневризма аорты,

новообразования в легких, опухоли средостения) или изнутри (инородные тела, новообразования в бронхах), или повышения тонуса, например бронхоспазм при приступе бронхиальной астмы (БА).

В качестве химических раздражителей могут выступать различные газы с сильным запахом, включая табачный дым и химические выбросы. Термическим раздражителем является вдыхание либо очень холодного, либо очень горячего воздуха.

На основании длительности и времени появления различают острый и хронический кашель.

Острый кашель является одним из главных симптомов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и обычно сопровождается проявлениями катарально-респираторного синдрома: заложенностью носа, выделениями из носа, чувством першения в горле [18–20]. У большинства больных ОРВИ кашель исчезает в течение 2–3 нед. Причинами острого кашля (до 3 нед) могут быть также коклюш (у невакцинированных детей и некоторых взрослых нераспознанный коклюш может становиться причиной кашля, характеризующегося выраженностью и мучительным характером), пневмония, плеврит (кашель рефлекторного происхождения), а также ингаляционное воздействие токсических веществ или аспирация инородного тела (чаще у детей).

Если кашель сохраняется ≥ 3 нед, говорят о хроническом кашле. Ряд авторов выделяют подострый (постинфекционный) кашель — от 3 до 8 нед; а о хроническом кашле предлагают говорить при его продолжительности > 8 нед.

Достаточно частой причиной подострого кашля является развитие трахеобронхиальной дискинезии в результате перенесенной вирусной или атипичной (микоплазменной, хламидийной) инфекции. Возможной его причиной у взрослых пациентов может быть коклюш.

Наиболее частая причина хронического кашля — хронический бронхит, для которого продуктивный кашель является основным диагностическим критерием, особенно у курящих и лиц, подвергающихся воздействию различных раздражающих веществ (дым, пыль и др.) [21]. Кашель может быть одним из проявлений хронических обструктивных заболеваний легких (в том числе БА), нагноительных (бронхоэктатическая болезнь и абсцесс) и опухолевых заболеваний дыхательной системы (доброкачественные опухоли бронхов, бронхогенный рак, метастатические опухоли и др.), легочного туберкулеза и интерстициальных болезней легких. Следует иметь в виду, что на определенном этапе течения вышеуказанных заболеваний кашель может быть основной или даже единственной проблемой пациента [22, 23].

По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель. По продолжительности

сти кашлевого акта – эпизодический (кратковременный или приступообразный) и постоянный кашель.

В зависимости от наличия вырабатываемой в бронхах мокроты кашель бывает сухим и влажным.

Сухой кашель – ирритативный (раздражающий), не сопровождающийся отделением мокроты. В его основе поражение верхних дыхательных путей (ОРВИ) либо сдавление главных бронхов увеличенными лимфатическими узлами, попадание инородных тел, интерстициальные заболевания легких. Сухой кашель наблюдается в тех случаях, когда мокрота не вырабатывается, а раздражителем кашлевых рецепторов являются разнообразные патологические процессы или инородные тела, локализованные в дыхательных путях, окружности крупных бронхов и плевре. Сухой кашель часто мучителен для пациентов, сопровождается чувством саднения за грудиной, нарушает сон; при этом резкие потоки воздуха, проникающие в бронхи, еще сильнее раздражают мерцательный эпителий, усиливая кашель. Нередко такой вид кашля наблюдается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), при применении некоторых лекарственных препаратов. Особенности сухого кашля в зависимости от причины указаны в *табл. 1*.

Влажный кашель с выделением (экспекторацией) мокроты сопровождается повышением

секреции мокроты в бронхах. По характеру отделения мокроты различают продуктивный кашель (когда больной отделяет мокроту) и непродуктивный (когда мокрота фактически не отделяется, например, при приступе БА, или ее отделение затруднено).

Продуктивный кашель чаще всего обусловлен поражением нижних отделов дыхательных путей (хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, БА, пневмония, абсцесс и опухоль легкого).

Необходимо выяснить количество отделяемой мокроты, одномоментно и в течение суток, положение больного при этом. Появление кашля преимущественно в утренние часы после пробуждения у пациентов с бронхоэктатической болезнью связано с раздражением рефлексогенной зоны при продвижении мокроты по бронхиальному дереву. При бронхитах и пневмониях кашель может быть в течение всего дня. При туберкулезе, раке легкого кашель возникает преимущественно вечером и в ночные часы.

К основным свойствам мокроты (sputum) относятся:

1. *Количество:*

- до 200 мл (возможно при любом бронхолегочном заболевании);
- более 200 мл (при наличии полости в легком или бронхоэктазов);
- отхождение мокроты полным ртом (при прорыве абсцесса в бронх).

Таблица 1. Особенности сухого кашля в зависимости от причины

Возможные причины кашля	Характер кашля
Трахеит, ларингит	Сухой, отрывистый («лающий»), громкий
Острый трахеобронхит, сухой плеврит	Резкий
Синдром легочной диссеминации (интерстициальные болезни легких – фиброзирующие и диссеминированные процессы)	Упорный
Перибронхиальные патологические процессы (сдавление бронха извне опухолью, аневризмой аорты и др.)	Сухой надсадный или малопродуктивный
БА	Сухой или малопродуктивный на фоне удлиненного выдоха/свистящего дыхания
Плеврит	Тихий, короткий, сопровождается болью в грудной клетке при вдохе/дыхании в результате трения плевральных листков
Туберкулез легких (в начальной стадии)	Покашливание или периодический в виде единичных кашлевых толчков
Рак легкого	Постоянный, громкий (надсадный), изнуряющий, без эффекта от медикаментозной терапии
Коклюш	Судорожный (конвульсивный) с быстро следующими друг за другом кашлевыми толчками, прерываемыми шумным выдохом, может сопровождаться рвотой
ХСН	Ночной сухой («сердечный»)
Болезни пищевода (ГЭРБ, дивертикулы пищевода, трахеопищеводный свищ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы)	Связан с приемом пищи и горизонтальным положением тела
Ринит/синусит при наличии постназальный затека	Связан с изменением положения тела, наличием затрудненного носового дыхания
Заболевания наружного слухового прохода	Сухой, рефлекторный при раздражении рефлексогенных зон вне дыхательных путей
Диффузный токсический зоб, эутиреоидный зоб	Громкий лающий, за счет сдавления трахеи

2. **Консистенция** (зависит от количества слизи): густая, вязкая (БА); жидкая (отек легких).

3. **Характер:**

- слизистая (вирусные поражения системы дыхания, в дебюте острой пневмонии или бронхита);
- серозная (отек легких);
- гнойная (при прорыве абсцесса в бронх, опорожнении бронхоэктазов);
- слизисто-гнойная (характерна для большинства воспалительных процессов в бронхах и легких);
- серозно-гнойная (гангрена легких, бронхоэктатическая болезнь).

4. **Цвет:**

- желто-зеленый (гнойные процессы);
- желто-канареечный (эозинофильная пневмония, синдром Леффлера);
- черный (у шахтеров, кочегаров);
- темно-красный/черный, типа «смородинового желе» (клебсиеллезная пневмония);
- ржавая (крупозная пневмония);
- малиновый, желеобразной консистенции (распадающийся рак легкого).

5. **Запах:**

- обычно мокрота запаха не имеет;
- зловонный, сладковатый, гнилостный (абсцесс и гангрена легкого, бронхоэктатическая болезнь).

6. **Примеси:**

- съеденная пища (трахеопищеводный свищ, дивертикул пищевода);
- кусочки серо-черного цвета (следствие распада при гангрене легкого).

Особенности мокроты, в зависимости от причин продуктивного кашля, представлены в *табл. 2*.

По ряду причин (недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, высокая вязкость мокроты, выраженная бронхиальная обструкция и пр.) влажный кашель может оказаться и неэффективным, не выполняющим свою дренажную функцию.

Непродуктивный влажный кашель часто встречается у детей, которые еще не умеют отхаркивать мокроту, стариков, тяжело больных и т.д. Мукостаз (вязкая, плохо отделяемая мокрота) в комплексе с бронхиальной обструкцией из-за снижения скорости и качества выделения мокроты является основным фактором, способствующим развитию вентиляционных нарушений у большинства пациентов с заболеваниями органов дыхания [24, 25].

Характер кашля на протяжении болезни может меняться: в первые дни болезни он может быть сухим, редким, а позднее становится влажным, периодическим или постоянным, мучительным.

Кашель может являться симптомом не только болезней органов дыхания (ОРВИ, грипп, острый бронхит и трахеит, ХОБЛ, БА, эмфизема легких,

Таблица 2. Особенности мокроты в зависимости от возможных причин продуктивного кашля

Причины кашля	Характер мокроты
Хронический бронхит	Светлая, светло-серая, слизистая, в периоды обострения желтоватая/зеленоватая
Абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь	Гнойная, с неприятным запахом, расслаивающаяся при стоянии на 2 слоя
Гангрена легкого	Гнойная, зловонная грязно-серая, при отстаивании образуется 3 слоя: верхний – жидкий, пенистый, беловатого цвета; средний – серозный; нижний состоит из гнойного детрита и обрывков расплавляющейся легочной ткани; при микроскопии – эластические волокна, большое количество нейтрофилов
Туберкулез легких в далеко зашедших стадиях	Гнойная
Отек легких	Розовая пенистая
ТЭЛА, инфаркт легкого, застой в малом круге кровообращения, туберкулез легких, бронхогенная карцинома	Кровянистая

рак, туберкулез, плеврит, абсцесс, интерстициальные болезни легких, пневмокониозы, трахеобронхиальная дискинезия, инородное тело в бронхах и др.) и сопутствующих патологических процессов (воспаление диафрагмы – диафрагмит, патология грудной клетки, ребер), но и ряда других заболеваний:

- сердечно-сосудистой системы (кардиальная/сердечная астма, ХСН, аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, пороки сердца, перикардит);
- ЛОР-органов (риниты, синуситы, постназальный затек, фарингит, ларингит, аденоиды, рак гортани, длинный нёбный язычок, серная пробка);
- пищеварительной системы (ГЭРБ, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, поддиафрагмальный абсцесс, дивертикулы пищевода);
- метаболических расстройств (подагра, респираторный оксалоз);
- диффузных болезней соединительной ткани (системная склеродермия, синдром Шегрена);
- лекарственной болезни: кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), «амиодароновое легкое», ингаляции порошковых лекарственных средств и кислорода;
- ятрогенных нарушений (следствия бронхоскопии, ларингоскопии);
- прочих патологических состояний (увеличение щитовидной железы – зоб, состояние после

струмэктомии, менингит, психоэмоциональные расстройства, высокогорная болезнь и др.).

Одним из общепринятых принципов дифференциальной диагностики является тезис Роберта Хэгллин, согласно которому «частые болезни встречаются часто, а редкие – редко» [26].

Соответственно на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи в дифференциально-диагностическом поиске на первый план выходит патология органов дыхания. Вместе с тем необходимо особо отметить ряд заболеваний и состояний, при которых также возможно наличие кашля, но которые в силу целого ряда причин диагностируются реже, чем встречаются.

Так, в последнее время установлено, что причиной кашля может быть «синдром постназального затекания» (nasal drip syndrom), который обозначает клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом в верхних дыхательных путях (носоглотка, нос, околоносовые пазухи), при которых отделяемое из носа стекает по задней стенке глотки в трахеобронхиальное дерево. При оториноларингологическом осмотре обычно выявляются наличие слизистого или слизисто-гнойного секрета, увеличенные фолликулы и гиперемия задней стенки. Наиболее частыми причинами назального затекания могут быть ринит (аллергический, вазомоторный и постинфекционный) и синусит. При подозрении на наличие этого синдрома необходимы консультация оториноларинголога, аллергологическое обследование, рентгенологическое исследование околоносовых пазух [27, 28].

К основным респираторным проявлениям при ГЭРБ относятся персистирующий непродуктивный кашель, утреннее першение в горле при пробуждении, свистящее дыхание ночью и/или при пробуждении, ларингоспазм, эпизоды апноэ. Гастроэзофагеальный рефлюкс является причиной хронического кашля (покашливания) более чем у 20% пациентов. Симптоматика гастроэзофагеального рефлюкса может усиливаться на фоне назначения некоторых лекарственных препаратов (теофиллины, антагонисты кальция, нитраты, трициклические антидепрессанты).

Кашлевой рефлекс при ГЭРБ проявляется следующим образом:

1) желудочное содержимое может раздражать слизистую оболочку пищевода, воздействуя на чувствительные окончания блуждающего нерва и вызывая кашель;

2) желудочное содержимое, достигая уровня глотки и гортани (при высоком рефлюксе), раздражает чувствительную зону кашлевого рефлекса без аспирации;

3) желудочное содержимое, достигая уровня гортаноглотки, может аспирироваться в дыхательные пути, раздражая кашлевые рецепторы слизистой оболочки трахеобронхиального дерева.

Подтверждением диагноза является исчезновение кашля на фоне терапии антисекреторными препаратами и прокинетиками [29, 30].

Надсадный мучительный сухой кашель, сопровождающийся ощущением удушья и пробуждением от ночного сна, характерен для пациентов с ХСН при развитии декомпенсации по левожелудочковому типу. При развернутой клинике левожелудочковой недостаточности (приступы кардиальной астмы, альвеолярный отек легких) установление данного состояния не представляет особых трудностей.

Дифференциальная диагностика бывает затруднительной на ранних стадиях развития застойных явлений в системе малого круга кровообращения, когда в результате венозной гиперемии может происходить отек слизистой оболочки мелких бронхов и бронхиол, приводящий не столько к альвеолярной гиповентиляции, сколько к нарушению легочной диффузии. Это состояние клинически во многом сходно с бронхообструктивным синдромом. В тех случаях, когда левожелудочковая недостаточность является осложнением ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, порока сердца, кардиомиопатии, приступы удушья обычно начинаются в ночное время. Пациент просыпается от надсадного мучительного сухого кашля и ощущения удушья, имеющего на данной стадии сердечной декомпенсации преимущественно экспираторный характер.

В плане дифференциальной диагностики можно отметить, что у больных с легочной патологией кашель, как правило, возникает или усиливается по утрам, а при заболеваниях сердца – к вечеру. Отхождение мокроты приносит облегчение пациенту с патологией легких, чего не отмечается у больных ХСН. При кашле, обусловленном ХСН, определенный положительный эффект дает назначение диуретиков [31].

Сухой кашель может отмечаться у пожилых пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором (синдром кардиостимулятора – pacemaker syndrome). Кроме кашля, они могут предъявлять жалобы на боль в груди, сердцебиение, головную боль, одышку, головокружение, недомогание, утомляемость, усталость, изменения мышления.

Кашель является достаточно частым побочным эффектом (до 20%) ИАПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл и др.) при лечении артериальной гипертензии и ХСН. Механизм возникновения кашля на фоне приема ИАПФ окончательно не ясен, однако предполагается нарушение метаболизма брадикинина.

Выделяют ряд характерных особенностей кашля, вызванного ИАПФ:

1) обычно возникает в первые 2 нед лечения, но может появляться и значительно позже (через 6 мес после начала терапии);

2) нередко имеет характер мучительного сухого пароксизмального;

3) может сопровождаться охриплостью и осиплостью голоса, иногда дискомфортом в горле, ангионевротическим отеком губ и языка;

4) чаще появляется ночью, но может возникать и в течение дня, иногда усиливается в положении лежа, поэтому у больных ХСН его бывает трудно отличить от пароксизмальной ночной одышки и ортопноэ. После отмены ИАПФ кашель обычно прекращается через несколько (1–7) дней, но в редких случаях может сохраняться до нескольких недель [32].

В ряде случаев кашель может возникать при приеме неселективных β -адреноблокаторов (пропранолол), реже кардиоселективных β -адреноблокаторов [33].

Иногда при использовании пациентами ингаляторов (аэрозольных и порошковых), в частности, при обструктивных бронхолегочных заболеваниях, возникает кашель, который может сопровождаться так называемым парадоксальным бронхоспазмом. Он возникает вследствие раздражения слизистой оболочки инертными газами или частицами ингалируемого в ротовую полость порошка. Устранению или снижению выраженности кашля при использовании аэрозольных ингаляторов может способствовать использование специальной насадки – спейсера [24, 25].

Невротический кашель может быть проявлением невротического соматоформного расстройства. Такой кашель характеризуется непродуктивностью, нередко возникает в стандартных для пациента ситуациях (например, при выступлении перед аудиторией или эмоциональных переживаниях/волнениях). Ожидание и предвидение кашля неизбежно провоцирует его появление. Активный поиск причины кашля у данной категории пациентов нередко усиливает у них невротические и тревожные проявления.

Кашель, являясь физиологическим защитным рефлексом для удаления чужеродных веществ и патологического секрета из респираторного тракта, может приобретать патологический характер. Стойкий упорный кашель у пациентов с хронической бронхолегочной патологией из защитного феномена постепенно трансформируется в один из факторов развития эмфиземы легких, вторичной легочной гипертензии, бронхоэктазов, хронического легочного сердца, а в ряде случаев способствует возникновению неотложных/ургентных состояний – легочного кровотечения и пневмоторакса [34].

Кашель может привести к развитию и ряда других осложнений:

- обморок при пароксизмальном (приступообразном) кашле (кашлевому обмороку способствуют алкогольная, никотиновая и другие интоксикации);

- беталепсия (от греч. beto – кашель) – припадок с потерей сознания во время приступа кашля (в патогенезе беталепсии признают роль гипоксии и венозного застоя в головном мозге: вначале лицо краснеет, затем появляется цианоз лица и шеи; при этом нет судорог и неудержания мочи, на ЭЭГ отсутствуют признаки эпилептической активности) [22, 23];

- приступ кашля может осложниться нарушением сердечного ритма, кровохарканьем и рвотой;

- сильный и длительный кашель может привести к разрыву эмфизематозных участков легких (пневмоторакс) и даже перелому ребер при остеопорозе или остеолитических метастазах;

- длительный кашель может сопровождаться появлением мелких кровоизлияний в сосудах склер, охриплостью голоса, болями в мышцах грудной клетки и брюшного пресса, костях, потливостью;

- длительный кашель, повышающий внутрибрюшное давление, способствует формированию диафрагмальной и увеличению паховой грыжи; может быть причиной недержания мочи;

- хронический кашель может приводить к нарушению сна, развитию депрессии, осложняющей взаимоотношения пациента с окружающими, что существенно ухудшает качество жизни.

Таким образом, дифференциально-диагностический поиск при наличии у пациента кашля должен базироваться не только на информации о его характере и особенностях, но и на учете индивидуального состояния пациента, его анамнестических и клинических данных, а также оценки эффекта от проводимой терапии.

Успешное лечение кашля является важной задачей в клинической практике. Чаще всего на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи врачам (терапевтам, педиатрам, врачам общей практики) приходится иметь дело с кашлем, обусловленным патологией органов дыхания, причиной развития которого являются ОРВИ и грипп, острый бронхит и трахеит, обострение хронического бронхита и ХОБЛ.

В педиатрической практике предпочтение традиционно отдается препаратам растительного происхождения, что позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм, снизить вероятность развития побочных эффектов. Однако преимущества этих препаратов важны не только в педиатрической, но и в общетерапевтической практике, особенно у пациентов с коморбидной патологией [33].

В настоящее время появились многокомпонентные отхаркивающие препараты, содержащие несколько растительных активных веществ, что обуславливает их комплексное воздействие на респираторный тракт. Примером такого препарата является комбинированный фитопрепа-

рат сироп Эвкабал® компании ESPARMA GmbH (Германия), продемонстрировавший свою эффективность и безопасность в педиатрической [35–47] и терапевтической [4, 48–51] практике.

В состав сиропа Эвкабал® входят жидкие экстракты подорожника и тимьяна. В 100 г препарата содержится 3 г экстракта подорожника и 15 г экстракта тимьяна.

Подорожник большой (*Plantago major*) – травянистое растение семейства подорожниковые, содержит полисахариды, иридоидный гликозид аукубин, горькие вещества, каротиноиды, флавоноиды, аскорбиновую кислоту, холин. В научной и народной медицине используется как ранозаживляющее, противовоспалительное, кровоостанавливающее, отхаркивающее, седативное, обезболивающее, бактерицидное и противоаллергическое средство.

Клейкие полисахариды (арабиноза и галактоза) оказывают протективное воздействие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, образуя на ней защитный слой, что формирует механическое препятствие для раздражителей различного происхождения к кашлевым рецепторам [52]. Кроме того, под воздействием арабинозы и галактозы ускоряются репаративные процессы в слизистой оболочке, сопровождающиеся восстановлением функции мукоцилиарного клиренса, что способствует эвакуации патологического содержимого из верхних и нижних дыхательных путей, уменьшает раздражение кашлевых рецепторов и в итоге способствует скорейшему выздоровлению. Входящий в состав экстракта гликозид платагинин способен угнетать кашлевой рефлекс на центральном уровне, что особенно важно при непродуктивном сухом кашле [53]. Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты экстракта подорожника связаны с фенилэтаноидами, флавоноидами и иридоидными гликозидами (аукубин, катапол) и обусловлены ингибированием образования оксида азота и свободных радикалов, снижением активации ключевых ферментов воспаления (5-липоксигеназы и циклооксигеназы-2), что приводит к уменьшению образования простагландинов и лейкотриенов [54]. Аукубин обуславливает противомикробный эффект подорожника в отношении *Staphylococcus aureus* [55] и совместно с хлорогеновыми кислотами и катаполом может усиливать индукцию эндогенного интерферона, что предполагает наличие противовирусной активности препарата [56].

Трава тимьяна (*Thymus vulgaris*) – эфиромасличное растение семейства губоцветные (яснотковые), содержащее фенольные соединения (тимол, карвакрол). Растение, которое многим известно под названием чабрец, богато эфирными маслами и флавоноидами, оказывает дезинфицирующее, анальгетическое, отхаркивающее действие, имеет

секретолитический, бронхоспазмолитический и антибактериальный эффекты, в том числе бактерицидное действие в отношении грамположительной микрофлоры и бактериостатическое действие в отношении грамотрицательных микроорганизмов, определенную активность в отношении патогенных грибов и резистентных микробных штаммов [57]. Чабрец является эффективным отхаркивающим средством прямого действия, т.е. стимулирует секрецию бронхиальных желез, разжижает мокроту.

Входящие в состав тимьяна фенольные соединения дополняют противомикробный эффект аукубина против *S. aureus* [58]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показана их способность ингибировать процессы перекисного окисления липидов с одновременным блокированием циклооксигеназного пути, снижать синтез простагландинов, что может способствовать усилению противовоспалительного эффекта [59, 60]. Еще один из компонентов тимьяна – лютеолин одновременно оказывает антиоксидантный эффект и блокирует внутриклеточную передачу активационного сигнала к ядерному фактору транскрипции NF κ B, снижая экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α), хемокинов, молекул адгезии, протеиназ [61].

Таким образом, сироп Эвкабал® оказывает отхаркивающий, муколитический, противомикробный, противовоспалительный и спазмолитический эффекты. Препарат ослабляет раздражение слизистой оболочки дыхательных путей, способствует снижению вязкости мокроты и улучшению условий ее эвакуации, позитивно воздействуя на миграционную активность реснитчатого эпителия дыхательных путей и вызывая умеренную дилатацию бронхов. Сироп Эвкабал® эффективен в качестве симптоматического средства при кашле различного генеза, как сухом, так и продуктивном, при судорожном кашле у взрослых и детей. Показанием к применению сиропа Эвкабал® служат воспалительные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем: фарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, начальные стадии коклюша, хронические заболевания органов дыхания, а также профессиональный ларингит и бронхит курильщика [35, 38, 45, 62].

Препарат применяется внутрь в неразбавленном виде и назначается взрослым пациентам по 1 столовой ложке 2 раза в день, в педиатрической практике – детям с 6 мес до года по 1 чайной ложке 1 раз в день, с 1 года до 6 лет по 1 чайной ложке 2 раза в день, с 6 до 12 лет по 1 столовой ложке 2 раза в день.

На фармацевтическом рынке присутствует еще один фитопрепарат компании ESPARMA GmbH (Германия) Эвкабал® бальзам С, который пред-

ставляет собой эмульсию для ингаляций, растираний, водяных ванн с добавлением препарата. Он содержит в своем составе эфирные масла хвой сосны и эвкалипта. Активное вещество эвкалиптового масла – 1,8-цинеол (эвкалиптол, окись ментана – моноциклический терпен) обладает противовоспалительным действием за счет снижения синтеза фактора некроза α и интерлейкина-1, индекса инфильтрации нейтрофилов, опосредованно снижает активность подслизистых желез, одновременно улучшая мукоцилиарный клиренс реснитчатого эпителия дыхательных путей. Активные ингредиенты масла сосны – α - и β -пинены – оказывают антиоксидантное, отхаркивающее, а

также противовоспалительное действие. Эвкабал® бальзам С обладает благоприятным профилем безопасности, поэтому его можно применять для ванн и растираний при кашле у детей с 2 мес, а для ингаляций с 5 лет [40, 45, 49, 51].

Фармакологические свойства препаратов Эвкабал® сироп и Эвкабал® бальзам С, их эффективность и безопасность в педиатрической и терапевтической практике [4, 35–51, 62] позволяют рассматривать их в качестве симптоматических средств против кашля у взрослых и детей и рекомендовать для более широкого применения у взрослых пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи.



ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А., Снегочкая М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2006;2:19-22. [Geppe N.A., Snegotzkaya M.N. Aspects of differential diagnostics and therapy of cough in pediatric patients. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2006;2:19-22.]
2. Кизева А.Г. Кашель в практике педиатра. *Врач*. 2011;10: 27-30. [Kizeva A.G. Cough in medical practice. *Physician*. 2011;10: 27-30.]
3. Старостина Л.С. Затяжной кашель: возможности терапии. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2016;1:70-2. [Starostina L.S. Protracted coughing: possibilities of therapy. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2016;1:70-2.]
4. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения кашля. *Медицинский совет*. 2016;4:64-7. [Derbenyova M.L., Guseva A.L. Some aspects of cough diagnostics and treatment. *Consilium Medicum*. 2016;4:64-7.]
5. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Кашель у детей: когда и как лечить? *Медицинский совет*. 2017;1:116-20. [Melnikova I.M., Udaltzova E.V., Mizernitzky Ju.L. Cough in children: when and how to treat? *Consilium Medicum*. 2017;1:116-20.]
6. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. *РМЖ*. 2010;18:1145-8. [Bunyatyan N.D., Uteshev D.B., Sviridenko A.V. Diagnostics and treatment of cough in general doctor's practice. *RMJ*. 2010;18:1145-8.]
7. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. *Справочник поликлинического врача*. 2011;12:23-8. [Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. Cough. *Manual of outpatient doctor*. 2011;12:23-8.]
8. Овчаренко С.И. Кашель: симптом легочных и внелегочных заболеваний. *Врач*. 2012;2: 2-5. [Ovcharenko S.I. Cough: as a symptom of pulmonary and non-pulmonary pathology. *Physician*. 2012;2: 2-5.]
9. Михайлова С.Ф. Кашель в практике врача-терапевта. *Современная медицинская наука*. 2013;1-2:173-90. [Mikhailova S.F. Cough in primary care physician's practice. *Modern medical science*. 2013;1-2:173-90.]
10. Чикина С.Ю. Хронический кашель. Кто виноват и что делать? *Медицинский совет*. 2015;11:42-5. [Chikina S.Ju.. Chronic cough. Who is guilty and what to do? *Consilium Medicum*. 2015;11:42-5.]
11. Денисов И.Н., Купаев В.И., Шапорова Н.Л. и др. Диагностика и лечение кашля в условиях общей врачебной практики. *Клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей)*. Москва, 2015. 30 с. [Denisov I.N., Kupaev V.I., Sharopova N.L. and others. Diagnostics and treatment of cough in general practice conditions (for family doctors). Moscow, 2015. p. 35.]
12. Трухан Д.И. Рациональная терапия кашля. *Справочник поликлинического врача*. 2015;2:32-4. [Trukhan D.I. Rational therapy of cough. *Manual of outpatient physician*. 2015;2:32-4.]
13. Зайцев А.А. Кашель. *Клиническая геронтология*. 2015;1-2:3-12. [Zaytzev A.A. Cough. *Clinical gerontology*. 2015;1-2:3-12.]
14. Абросимов В.Н. Хронический кашель. *Терапия*. 2016;1:7-15. [Abrosimov V.N. Chronic cough. *Therapy*. 2016;1:7-15.]
15. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических синдромов и симптомов. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2016. 141 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of main pulmonological syndromes and symptoms. Novokuznetsk: "Plygraphist" LTD. 2016. P. 141.]
16. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Кашель: новая концепция и новые возможности терапии. *Практическая пульмонология*. 2016;2:64-71. [Chikina S.Ju., Belevsky A.S. Cough: new conception and new possibilities of therapy. *Practical pulmonology*. 2016;2:64-71.]
17. Цветков В.Я., Номоконова Ю.Н. Алгоритмическое диагностирование кашля. *Медицина и высокие технологии*. 2017;2:53-7. [Tzvetkov V.Ya., Nomokonova Ju.N. Algorighmic diagnostics of cough. *Medicine and high technologies*. 2017;2:53-7.]
18. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. *Врач*. 2014;8:44-7. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Peculiarities of clinical course and treatment of acute respiratory viral infections in physician's practice. *Physician*. 2014;8:44-7.]
19. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речапова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016;11:76-82. [Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. Acute respiratory viral infections: actual points of diagnostics, prevention and treatment in physician's practice. *Therapeutic archive*. 2016;11:76-82.]

20. Трухан Д.И., Голошубина В.В. Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача первого контакта: актуальные аспекты клиники, лечения и профилактики. Справочник поликлинического врача. 2016;5:6-11. [Trukhan D.I., Goloshubina V.V. Acute respiratory viral infections in the practice of first contact doctor: actual points of clinical course, treatment and prevention. Manual of outpatient doctor. 2016;5:6-11.]
21. Трухан Д.И. На приеме пациент с обострением хронического бронхита. Справочник поликлинического врача. 2016;4:18-20. [Trukhan D.I. Chronic bronchitis recrudescence patient is at the appointment. Manual of outpatient physician. 2016;4:18-20.]
22. Трухан Д.И., Викторова И.А. Пульмонология: современные аспекты диагностики и лечения. Ростов на Дону: Феникс, 2007. 224 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Pulmonology: modern aspects of diagnostics and treatment. Rostov-on-Don: Feniks, 2007. P. 224.]
23. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. 175 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Respiratory system diseases. SpecLit, 2013. P. 175.]
24. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Багишева Н.В. Роль и место врача общей практики в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Справочник врача общей практики. 2013;7:4-12. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bagisheva N.V. Role and place of general practice doctor in diagnostics and treatment of bronchial asthma. Manual of general practice physician. 2013;7:4-12.]
25. Трухан Д.И., Багишева Н.В. Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2017;3:80-5. [Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Actual aspects of bronchial asthma diagnostics at the stage of primary medical-sanitary aid performance. Consilium Medicum. 2017;3:80-5.]
26. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней: пер с нем. М.: «Триада-Х», 1997. 796 с. [Khegglin R. Differential diagnosis of internal diseases: translation from German. M.: «Triade-X», 1997. P. 796.]
27. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Екатеринбург В.А., Смирнов И.В. Инфекции верхних дыхательных путей у детей и взрослых: рекомендации оториноларинголога. РМЖ. 2016;26:1739-42. [Ovchinnikov A.Ju., Miroshnichenko N.A., Ekaterinchev V.A., Smirnov I.V. Upper airways' infections in infants and adults: recommendations of otolaryngologist. RM.J. 2016;26:1739-42.]
28. Шилenkova В.В. Кашель с позиции оториноларинголога. Медицинский совет. 2015;15:84-8. [Shilenkova V.V. Cough from a viewpoint of otolaryngologist. Consilium Medicum. 2015;15:84-8.]
29. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача «первого контакта». Российские медицинские вести. 2013;1:16-25. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gastroesophageal reflux disease in "first contact" doctor's practice. Russian medical news. 2013;1:16-25.]
30. Туриченко М.М. Внепищеводные проявления ГЭРБ. Научный вестник здравоохранения Кубани. 2015;3(39):47-62. [Turichenko M.M. Extra-oesophageal GERD manifestations. Scientific bulletin of Kuban healthcare. 2015;3(39):47-62.]
31. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. 319 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Cardiovascular diseases: clinic, diagnostics and treatment. SpecLit, 2016. P. 319.]
32. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014;1:73-7. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Optimization of medicamentary therapy of ischemic heart disease and arterial hypertension: choice of angiotensine converting enzyme inhibitor. Systemic hypertension. 2014;1:73-7.]
33. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015;1:26-31. [Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. Manual of outpatient doctor. 2015;1:26-31.]
34. Трухан Д.И. Кровохарканье: дифференциально-диагностические аспекты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Справочник поликлинического врача. 2015;6-8:56-60. [Trukhan D.I. Hemoptysis: aspects of differential diagnostics at the stage of primary medical-sanitary aid performance. Manual of outpatient doctor. 2015;6-8:56-60.]
35. Сорока Ю.А., Прохорова И.Н. Муколитическая терапия в педиатрической практике. Здоровье ребенка. 2010;1:73-8. [Soroka Ju.A., Prokhorova I.N. Mucolytic therapy in pediatric practice. Infant's health. 2010;1:73-8.]
36. Shadrin O.G., Gayduchik G.A. Efficacy and safety of inhaled treatment of acute bronchitis in children with Eucabal balsam. Infant's health. 2012;7:28-32.
37. Самсыгина Г.А. К вопросу о кашле и его лечении в детском возрасте. Фарматека. 2013;1:81-4. [Samsygina G.A. To the aspect of cough and its treatment in pediatric age patients. Pharmateca. 2013;1:81-4.]
38. Высочина И.Л., Петренко Л.Л., Дитятковский В.А. и др. Противокашлевая терапия при острых респираторных заболеваниях у детей. Здоровье ребенка. 2014;1:69-72. [Vysochina I.L., Petrenko L.L., Dityatkovsky V.A. and others. Anticoughing therapy in case of acute respiratory diseases in pediatric patients. Infant's health. 2014;1:69-72.]
39. Самсыгина Г.А. Лечение инфекций верхних дыхательных путей у детей. Фарматека. 2014;1:50-4. [Samsygina G.A. Treatment of upper airways infections in pediatric patients. Pharmateca. 2014;1:50-4.]
40. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Кулагина М.И. Экспекторанты в комплексной терапии инфекции верхних дыхательных путей у детей. Медицинский совет. 2015;3:75-7. [Kunelskaya N.L., Ivoilov A.Ju., Kulagina M.I. Ekspectorants in complex therapy of upper airways in pediatric patients. Consilium Medicum. 2015;3:75-7.]
41. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Дронов И.А. Лечение и профилактика рекуррентных респираторных заболеваний у детей. Практическая пульмонология. 2015;1:83-7. [Malakhov A.B., Kolosova N.G., Dronov I.A. Treatment and prevention of recurrent respiratory diseases in pediatric patients. Practical pulmonology. 2015;1:83-7.]
42. Овсянникова Е.М., Абрамова Н.А., Поляева Е.С. и др. Лечение кашля у детей при ОРВИ. Медицинский совет. 2015;9:106-9. [Ovsyannikova E.M., Abramova N.A., Polyayeva E.S. and others. Treatment of cough in infants in case of ARVI. Consilium Medicum. 2015;9:106-9.]
43. Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Айрапетян А.С., Антипова Н.В. Терапия кашля у детей при острых респираторных инфекциях с применением растительных экстрактов. Медицинский совет. 2015;14:45-7. [Kotlukov V.K., Kazjukova T.V., Ayrapetyan A.S., Antipova N.V. Therapy of cough in pediatric patients in case of acute respiratory infections with herbal extracts use. Consilium Medicum. 2015;14:45-7.]

44. Гончарова О.В. Фитотерапия в комплексном лечении и реабилитации детей после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. Медицинский совет. 2016;1:58-62. [Goncharova O.V. Fitotherapy in the complex treatment and rehabilitation of pediatric patients after acute respiratory viral infection. Consilium Medicum. 2016;1:58-62.]
45. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Екатеринбург В.А., Смирнов И.В. Инфекции верхних дыхательных путей у детей и взрослых: рекомендации оториноларинголога. РМЖ. 2016;26:1739-42. [Ovchinnikov A.Ju., Miroshnichenko N.A., Ekaterinchev V.A., Smirnov I.V. Upper airways infections in pediatric patients and adults: recommendations of otolaryngologist. RMJ. 2016;26:1739-42.]
46. Колосова Н.Г., Шахназарова М.Д., Шаталова С.И. Диагностика и лечение кашля у детей. Медицинский совет. 2017;1:140-3. [Kolossova N.G., Shakhnazarova M.D., Shatalina S.I. Diagnostics and treatment of cough in pediatric patients. Consilium Medicum. 2017;1:140-3.]
47. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место растительных препаратов в терапии кашля у детей. РМЖ. 2017;5:324-6. [Mizernitzky Ju.L., Melnikova I.M. Place of herbal medicaments in cough therapy among pediatric patients. RMJ. 2017;5:324-6.]
48. Самсыгина Г.А. Эвкабал® сироп от кашля – растительный препарат. Фарматека. 2015;11:88-91. [Samsygina G.A. Evkabal® - cough syrup - herbal medicament. Pharmateca. 2015;11:88-91.]
49. Савлевич Е.Л., Куркина А.И., Дорошенко Н.Э., Бусовикова О.В. Многосторонний взгляд на проблему малопродуктивного кашля. Медицинский совет. 2015;16:90-5. [Savlevich E.L., Kurkina A.I., Doroshenko N.Ae., Busovikova O.V. Multiside viewpoint at low-output coughing problem. Consilium Medicum. 2015;16:90-5.]
50. Эдже М.А., Овчинников А.Ю., Хон Е.М. Современные возможности терапии постинфекционного кашля. Фарматека. 2016;4:62-5. [Edzhe M.A., Ovchinnikov A.Ju., Khon E.M. Modern possibilities of postinfectious cough therapy. Pharmateca. 2016;4:62-5.]
51. Морозова С.В., Свистушкин В.М. Возможности фитотерапии при «простудном» кашле. Терапия. 2016;1:16-22. [Morozova S.V., Svistushkin V.M. Possibilities of phytotherapy in case of "catarrhal" cough. Therapy. 2016;1:16-22.]
52. Bräutigam M, Franz G. Structural features of *Plantago lanceolata* mucilage. *Planta Med.* 1985;51:293-5.
53. Schmidgall J., Schnetz E., Hensel A. Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an ex vivo bioadhesion assay on buccal membranes. *Planta Med.* 2000;66:48-53.
54. Herold A., Cremer L., Călugaru A., Tamaş V., Ionescu F., Manea S., Szegli G. Hydroalcoholic plant extracts with anti-inflammatory activity. *Roum Arch. Microbiol. Immunol.* 2003;62[1-2]:117-29.
55. Tarle D., Petricic J., Kupinic M. Antibiotic effect of aucubin, saponins and extract of plantain leaf. *Herba or folium Plantaginis lanceolatae.* *Farm. Glas.* 1981;37:351-4.
56. Strzelecka H., Glinkowska G., Skopiniska-Rózewska E. et al. Immunotropic activity of plant extracts. Influence of water extracts of chosen crude drugs on humoral and cellular immune response. *Herba Pol.* 1995;41:23-32.
57. Basch E., Ulbricht C., Hammerness P., Bevins A., Sollars D. Thyme (*Thymus vulgaris* L.), *Thymol. J. Herb. Pharmacother.* 2004;4(1):49-67.
58. Tohidpour A., Sattari M., Omidbaigi R., Yadegar A., Nazemi J. Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [MRSA]. *Phytomedicine.* 2010;17[2]:142-5.
59. Wagner H., Wierer M., Bauer R. In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds. *Planta Med.* 1986;3:184-7.
60. Yanishlieva N.V., Marinova E.M., Gordon M.H., Raneva V.G. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chemistry.* 1999;64:59-66.
61. Kim J.S., Jobin C. The flavonoid luteolin prevents lipopolysaccharide-induced NF- κ B signalling and gene expression by blocking I κ B kinase activity in intestinal epithelial cells and bone-marrow derived dendritic cells. *Immunology.* 2005;115(3) 375-87.
62. Блажко В.И., Дементьева Я.В. Кашель: современные подходы к диагностике и лечению. Острые и неотложные состояния в практике педиатра. 2012;6: 63-8. [Blazhko V.I., Dementjeva Ya.V. Cough: modern approaches to diagnostics and treatment. Acute and urgent conditions in pediatric practice. 2012;6: 63-8.]

Поступила/Received: 16.10.2017

Принята в печать/Accepted: 15.11.2017



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дмитрий Иванович Трухан, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Наталья Викторовна Багишева, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-пульмонолог. E-mail: ppi100@mail.ru

ABOUT THE AUTORS:

Dmitry I. Trukhan, MD, PhD, professor of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Natalya V. Bagisheva, assistant professor of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation. E-mail: ppi100@mail.ru

© В.В. Чельцов, А.И. Мартынов, 2018

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИПИРИДАМОЛА КАК ПРЕПАРАТА С ПЛЕЙОТРОПНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

В.В. ЧЕЛЬЦОВ¹, А.И. МАРТЫНОВ²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва



Рассмотрены основные клинико-фармакологические эффекты дипиридамола в контексте его применения при цереброваскулярной болезни. Сделан акцент на вазодилатирующем действии препарата, его способности улучшать перфузию тканей и антиоксидантном эффекте. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, отражающих эффективность и безопасность дипиридамола. Отмечен плейотропный механизм действия препарата, позволяющий достичь комплексного воздействия на патогенетические факторы цереброваскулярной болезни.

Ключевые слова: дипиридамола, антиагреганты, плейотропные эффекты.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Чельцов В.В., Мартынов А.И. Цереброваскулярная болезнь: фармакологические свойства и эффективность дипиридамола как препарата с плейотропным механизмом действия. *Терапия*. 2018;1(19):87–95

87

CEREBROVASCULAR DISEASE: PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND EFFICACY OF DIPERIDAMOL AS A MEDICAMENT WITH PLEIOTROPIC ACTION MECHANISM

V.V. CHELTSOV¹, A.I. MARTYNOV²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution «People's Friendship University of Russia», Medical institute, Moscow

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow state university of medicine and dentistry» of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Main clinical-pharmacological effects of dipiridamol action are considered in the context of its use in case of cerebrovascular disease. The vasodilatating effect of the medicine, antioxidative effect and ability to improve tissue perfusion are accentuated. The results of experimental and clinical research work reflecting efficacy and safety of dipiridamol are introduced. Pleiotropic action mechanism of the medicament which makes it possible to have a complex influence at pathogenetic factors of cerebrovascular disease is noted.

Key words: dipiridamole, antiaggregants, pleiotropic effects.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Cheltsov V.V., Martynov A.I. Cerebrovascular disease: Pharmacological properties and efficacy of dipiridamol as a medicament with pleiotropic action mechanism. *Therapy*. 2018;1(19):87–95

Нет сомнений в том, что цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) непосредственно связана с неврологической патологией. Между тем причины, лежащие в основе ЦВБ, чаще всего лежат в поле зрения врачей-терапевтов, и лишь во вторую очередь – врачей-неврологов.

Общеизвестно, что основными факторами риска ЦВБ являются артериальная гипертензия, дислипидемия, ведущая к атеросклерозу, сахарный диабет II типа, метаболический синдром, однако такие пациенты наблюдаются в первую очередь у терапевтов, кардиологов, эндокринологов. К неврологу пациент попадает только тогда, когда появляются осложнения, такие как транзиторное нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, проявления сосудистой деменции. Иными словами, пациент с ЦВБ должен наблюдаться у врачей нескольких специальностей; ведущая и порой координирующая роль при этом отводится терапевту. Именно благодаря этому можно наиболее полно совместить специализированную помощь с профилактикой. С полным правом можно считать, что залог успешной борьбы с ЦВБ – это мультидисциплинарный подход к этой проблеме, когда для ее решения прилагаются совместные усилия врачей разных специальностей, благодаря которым можно остановить это заболевание на начальном этапе, когда еще нет его серьезных осложнений.

Цереброваскулярные заболевания представляют собой вторую по частоте причин развития когнитивных нарушений. По результатам европейских исследований, сосудистая деменция составляет 17,6% в структуре всех деменций [1]. Сосудистая деменция является результатом прогрессирующего развития хронической ишемии головного мозга: на начальном этапе эти изменения могут быть обратимы, в дальнейшем, по мере прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения, возникают диффузные морфологические повреждения мозга. Среди этиологических факторов развития сосудистых когнитивных расстройств важнейшее место занимают такие заболевания, как атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Одним из важнейших направлений терапии больных с когнитивными расстройствами является контроль сосудистых факторов риска, который позволяет предупредить или существенно замедлить прогрессирование заболевания. Особое внимание следует уделять первичной и вторичной профилактике инсультов, лечению хронической цереброваскулярной недостаточности. Таким образом, растет актуальность проблемы хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга, что определяет ее социальную значимость: неврологические и психические расстройства при ЦВБ могут быть причиной тяжелой инвалидизации больных. В связи с этим представляются важными

поиск новых направлений воздействия на различные звенья патогенеза ишемических повреждений мозга, а также расширение представлений о механизмах действия уже известных лекарственных препаратов. В данной статье особое внимание уделено аспектам применения дипиридамола (ДД) при ЦВБ и ее осложнениях, а также основным фармакологическим свойствам препарата.

На протяжении последних десятилетий классические и плейотропные эффекты ДД продолжают оставаться предметом как клинических, так и экспериментальных исследований. Основные показания для его назначения – лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, дисциркуляторная энцефалопатия. Профилактическое и терапевтическое действие ДД реализуется через антитромбоцитарное и вазодилатирующее действия. Необходимо также отметить, что комбинированный антиагрегантный и вазодилатирующий эффект ДД способствует улучшению перфузии мозговой ткани. Как известно, в физиологических условиях преобладает высвобождение релаксирующих факторов, что обеспечивает нормальную дилатацию сосуда. При ЦВБ, как и при ряде других сосудистых заболеваний, способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы снижается, а высвобождение сосудосуживающих факторов сохраняется или даже увеличивается, что ведет к развитию дисфункции эндотелия. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, в первую очередь за счет снижения выделения оксида азота, приводит к вазоконстрикции, локальным иммунологическим воспалительным реакциям, агрегации тромбоцитов, образованию тромбов. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что ДД усиливает опосредованный оксидом азота вазодилатирующий эффект [2]. Кроме того, в терапевтических концентрациях ДД подавляет образование эндотелиальных клеток, выделяющих активные формы кислорода, что улучшает окислительно-восстановительный баланс эндотелия. Таким образом ДД одновременно регулирует и опосредованную оксидом азота вазодилатацию, и выделение супероксида из эндотелия [3]. Комбинированный антиагрегантный и вазодилатирующий эффект ДД способствует улучшению перфузии ткани.

В терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца и ишемического инсульта, широко используются антиагреганты, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК). Однако при монотерапии АСК, как показали результаты некоторых клинических исследований [4, 5], клинический эффект при указанных заболеваниях достигается лишь в 14–20% случаев. Более того, в исследованиях MATCH и CHARISMA [6, 7] было показано, что добавление к АСК клопидогрела не повышает протективный

эффект в отношении развития инсульта по сравнению с монотерапией этими средствами, при этом возрастает частота кровотечений. Вместе с тем присоединение к АСК ДД снижало риск развития инсульта на 20% по сравнению с монотерапией аспирином с одновременным уменьшением риска развития кровотечений [8, 9]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что ДД может обладать другими фармакологическими эффектами, не связанными с его антиагрегационным действием.

Первоначально ДД был внедрен в клиническую практику как антиангинальный препарат, увеличивающий коронарный кровоток без значительного изменения потребления кислорода [10]. О востребованности препарата свидетельствовал тот факт, что в США ежегодно выписывалось более 750 тыс. рецептов на ДД [11]. Проведенные после внедрения ДД в практику неконтролируемые клинические исследования принесли неоднозначные результаты в отношении эффективности ДД как антиангинального средства, что наряду с выявленным синдромом «обкрадывания» изменили показания к его назначению [12]. Обнаруженная в последующем способность ДД снижать агрегацию тромбоцитов стала основным показанием для его терапевтического применения. Механизм антиагрегационного эффекта ДД связан с его способностью угнетать захват эритроцитами аденозина [13], который быстро переносится в эритроциты из плазмы крови специальным транспортным белком. В терапевтических дозах ДД снижает захват аденозина эритроцитами более чем на 90% и увеличивает его концентрацию в плазме на 60% [14, 15], что стимулирует активность аденилатциклазы в тромбоцитах, способствуя повышению внутриклеточного содержания цАМФ, препятствующего агрегации тромбоцитов. Помимо этого, ДД угнетает активность фосфодиэстеразы, что предупреждает распад цАМФ и усиливает антиагрегационный эффект препарата [16]. Кроме того, показано, что ДД способен угнетать агрегацию тромбоцитов непосредственно в цельной крови [17, 18]. Таким образом, антиагрегационный эффект ДД связан как с его опосредованным эффектом, реализующимся через угнетение фосфодиэстеразы, снижением активности транспортного белка, переносащего аденозин, так и с его прямым действием.

Еще одним возможным механизмом антиагрегационного эффекта ДД является его способность повышать синтез простаглицина (PGI₂), как было установлено в исследовании Blass К.Е. и соавт. [19]. Было показано, что в гомогенате ткани желудка крысы ДД повышал синтез PGI₂, причем этот эффект зависел от концентрации препарата (при концентрациях 0,01, 0,05 и 0,20 мМ повышение продукции простаглицина составляло 21±7, 51±7 и 95±11%). При этом авторы подчеркивают, что

стимулирующий эффект ДД существенно превышал действие других изученных средств, в частности адреналина.

Как известно, PGI₂ не только оказывает антиагрегационный эффект, но и обладает вазодилатирующим действием, при этом ДД увеличивает синтез и высвобождение простаглицина, а также угнетает его деградацию [20]. Вазодилатирующий эффект ДД (его медленно высвобождающейся формы) благоприятно отражается на кровоснабжении миокарда и его функции [21]. Более того, ДД потенцирует эффект оксида азота (NO) и стимулирует продукцию фактора роста эндотелия сосудов [22], что также способствует вазодилатации.

Стеноз артерий (коронарных, почечных, периферических) после ангиопластики развивается, как правило, вследствие пролиферации гладкомышечных клеток или миофибробластов [23, 24]. Поиск новых возможностей, в частности лекарственных средств, предупреждающих стеноз сосудистого имплантата, имеет большое значение, так как позволяет в отдельных случаях избежать оперативного вмешательства. Результаты ряда исследований показали, что ДД обладает антипролиферативной активностью и препятствует гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки [25, 26]. Таким образом, сочетание антиагрегационного эффекта и антипролиферативных свойств ДД может свидетельствовать о его способности предупреждать стеноз имплантата и гиперплазию неоинтимы. Проведенное с этой целью экспериментальное исследование Zhuplatov S.V. и соавт. [27], в котором изучали механизмы антипролиферативного действия ДД, показало, что препарат может зависимо от дозы подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки как артерии, так и вены (полученных от человека). Как считают авторы, одним из возможных механизмов развития данного эффекта является способность ДД угнетать активность фосфодиэстеразы, особенно 5 типа, что приводит к увеличению внутриклеточных концентраций цАМФ и цГМФ, которые, как известно, снижают пролиферацию гладкомышечных клеток [28]. Антипролиферативный эффект данных циклических нуклеотидов реализуется за счет повышения активности протеинкиназы А или G [29].

Атеросклеротическое поражение периферических артерий диагностируется у миллионов людей и ассоциируется с высокой летальностью [30]. Помимо использования интервенционных методов, ангиогенез с помощью лекарственных средств также чрезвычайно важен, особенно у больных, имеющих противопоказания к оперативному лечению [31]. В эксперименте хороший эффект в отношении восстановления кровотока в пораженной конечности показан при применении целого ряда веществ, в частности, сосудистого эндотелиаль-

ного фактора роста, фактора роста фибробластов, NO, однако результаты клинических исследований не позволяют определенно высказаться в отношении их эффективности *in vivo*, что требует дальнейшего изучения, в том числе с использованием ДД [32–34]. Venkatesh P.K. и соавт. [31] в эксперименте на мышах оценивали способность ДД усиливать ангиогенез. Ишемию конечности вызывали путем наложения лигатуры на левую общую бедренную артерию, препарат вводили через зонд в дозе 200 мг/кг дважды в сутки. Плотность сосудов и кровотоков в конечностях оценивали в течение 21 дня с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Увеличение кровотока в пораженной конечности отмечали на 5 день введения ДД, причем эффект сохранялся на протяжении всего периода исследования. Одновременно возрастала плотность сосудов и усиливался коллатеральный кровоток. Наблюдаемые изменения авторы связывают с тем, что ДД увеличивает внутриклеточную концентрацию цАМФ, а это повышает активность протеинкиназы А, способствующей активации эндотелиальной NO-синтазы с увеличением образования NO. Помимо этого, ингибируя активность фосфодиэстеразы-5, ДД повышает содержание цГМФ через протеинкиназу G, что также увеличивает ангиогенез. Аналогичные результаты были получены в эксперименте на мышах, у которых моделировали сахарный диабет. В этих условиях ДД не только предупреждал развитие оксидативного стресса, но и оказывал гипогликемический и гиполипидемический эффекты [37]. Полученные данные могут иметь значение с точки зрения лечения больных сахарным диабетом при поражении периферических артерий.

ДД может рассматриваться как акцептор электронов и как антиоксидант. Iuliano L. и соавт. [35], изучая перекисное окисление липидов, показали, что ДД связывает как гидрофильные, так и гидрофобные пероксидные радикалы. В другом исследовании [38] было показано, что ДД в большей степени угнетал окисление липидов низкой плотности по сравнению с аскорбиновой кислотой, α -токоферолом и пробуколом (вывод сделан на основании анализа динамики образования диена, модификации апопротеина, реактивных гидропероксидов и тиобарбитуровой кислоты) [36]. Помимо этого, ДД в терапевтических концентрациях защищает мембраны эритроцитов от окисления и сохраняет их антиоксидантную способность [37], а в тромбоцитах и эндотелиальных клетках подавляет образование свободных радикалов кислорода и улучшает окислительно-восстановительные реакции на клеточном уровне [38].

Всестороннее изучение фармакологических эффектов ДД позволило выявить его противовоспалительный эффект, механизм которого отчасти реализуется через угнетение тромбоцитарно-моно-

цитарного взаимодействия, подавления экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), матриксной металлопротеиназы-9 и провоспалительных цитокинов [39, 40]. Было показано, что активированные тромбоциты, взаимодействуя с моноцитами, стимулируют активность последних, которые начинают продуцировать моноцитарный хемоаттрактантный белок MCP-1 и матриксную металлопротеиназу-9 [41]. ДД предупреждал образование этих веществ, притом что АСК не влияла на их синтез. Также ДД снижает адгезию нейтрофилов к сосудистому эндотелию, что было показано у больных ишемическим инсультом; данный эффект реализуется через снижение продукции MCP-1 [42]. Другим возможным механизмом противовоспалительного действия ДД является его способность уменьшать активность лимфоцитов, что способствует снижению секреции провоспалительных медиаторов [43, 44]. Эффекты ДД суммированы в *таблице*.

Таблица. Эффекты дипиридамола [45]

Эндотелиальные клетки	Повышает содержание цГМФ, PGI ₂ , усиливает действие NO, снижает тромбообразование, воспаление, оксидативный стресс, способствует вазодилатации
Гладкомышечные клетки	Препятствует миграции и пролиферации, снижает выраженность оксидативного стресса, уменьшает вазоконстрикцию
Тромбоциты	Снижает агрегацию, стабилизирует мембрану
Моноциты/макрофаги	Снижает тромбоцитарно-моноцитарное взаимодействие, уменьшает экспрессию и секрецию матриксной металлопротеиназы-9, секрецию MCP-1 и интерлейкина-8
Сосудистое воспаление	Снижает уровень высокочувствительного С-реактивного протеина, лейкоцитарно-эндотелиальную клеточную адгезию и повышает экспрессию CD40/CD40L, замедляет окисление липидов низкой плотности

Как указывалось выше, результаты клинических исследований свидетельствовали о неоднозначном антиангинальном эффекте ДД. В 1990 г. опубликован результат метаанализа 11 рандомизированных клинических исследований, в которых оценивали эффективность ДД у больных стенокардией. Анализ показал, что в 3 исследованиях эффект ДД существенно

превосходил плацебо, в 4 исследованиях был выявлен его умеренный эффект, результаты 2 исследований не выявили какого-либо преимущества ДД перед плацебо и в 2 исследованиях плацебо по эффективности превосходило ДД [46]. Такие неоднозначные результаты отчасти обусловлены, по мнению авторов, «различием методических подходов при оценке антиангинального действия» сравниваемых препаратов.

В другом исследовании, включавшем 400 пациентов с хронической стабильной стенокардией, в течение 24 нед изучался эффект модифицированной формы ДД (внутри 200 мг 2 раза в сутки) в сравнении с плацебо как дополнения к стандартной терапии (1-я фаза исследования) и в течение 4 нед в виде монотерапии (2-я фаза), которую проводили после отмены антагонистов кальция, и/или β -адреноблокаторов, и/или длительно действующих нитратов [47]. Сделан вывод, что у больных стабильной стенокардией на фоне стандартной антиангинальной терапии дополнительное назначение ДД является эффективным и хорошо переносимым средством. Однако противоречивость имеющихся результатов не позволяет определенно сделать вывод об эффективности ДД как антиангинального средства [48].

Большинство клинических исследований ДД были посвящены оценке его эффективности в профилактике цереброваскулярных событий у больных, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки. Это особенно важно, если принять во внимание тот факт, что инсульт — это глобальная проблема: в мире он ежегодно поражает 15 млн пациентов, из которых только 5 млн возвращаются к активному образу жизни. Более того, в США почти у трети из 800 тыс. пациентов, у которых ежегодно регистрируются цереброваскулярные патологии, развиваются повторные нарушения, часто на 2, 7 или 90 день [49, 50]. Представленные исследования показали, что раннее проведение превентивной терапии, направленной на снижение риска повторных нарушений мозгового кровообращения, уменьшает риск повторного инсульта на 80% [51]. С учетом улучшения выживаемости больных после инсульта [52], а также нередко развития повторных нарушений мозгового кровообращения такого рода профилактика чрезвычайно важна и во многом определяет отдаленный прогноз, в связи с этим применение ДД приобретает особое значение, что было показано в проведенных крупномасштабных клинических исследованиях.

Так, в исследовании ESPS-2 сравнивали способность ДД (таблетки с медленным высво-

бождением 400 мг/сут), АСК (50 мг/сут) и комбинации ДД с АСК в указанных дозах предупреждать развитие повторного инсульта у 6062 больных [53]. Исследование проводилось в течение 2 лет в сравнении с плацебо. Результаты показали, что превентивный эффект при монотерапии ДД или АСК превосходил действие плацебо, однако наиболее значительное снижение риска повторного инсульта наблюдали при проведении комбинированной терапии.

В других крупных клинических исследованиях также доказана эффективность комбинированной терапии ДД и АСК в профилактике повторных цереброваскулярных нарушений [54–56].

В исследовании PРоFESS [55] установлено, что эффект данной комбинации (соответственно в дозах 200 и 25 мг дважды в сутки) по предупреждению повторного инсульта был таким же, как при лечении клопидогрелом, причем следует подчеркнуть, что доза АСК в этом исследовании была ниже обычно рекомендуемой (отметим также, что установленный сопоставимый эффект с клопидогрелом важен с фармакоэкономической точки зрения).

Наиболее значимым фактором риска развития ишемических повреждений мозга является высокий уровень артериального давления, что подтверждается результатами некоторых исследований, согласно которым снижение диастолического артериального давления на 5–6 мм рт.ст. уменьшает риск развития инсульта на 35–50% [58–60], при этом риск развития инфаркта миокарда снижается незначительно [57]. Способность оказывать мягкое сосудорасширяющее действие и препятствовать агрегации тромбоцитов определяет эффект препарата в отношении предупреждения повторных цереброваскулярных событий, причем выраженный превентивный эффект препарата отмечен при наличии диагностированной церебральной ишемии [61].

В заключение следует подчеркнуть, этот препарат является эффективным и хорошо переносимым лекарственным средством профилактики повторных цереброваскулярных нарушений, эффект которого особенно выражен при комбинации с АСК. Профилактика осложнений ЦВБ нередко находится в поле ответственности врача-терапевта, который наиболее часто является первичным звеном, курирующим подобных пациентов. В связи с этим необходимость понимания фармакологических механизмов действия препаратов направленных на профилактику ЦВБ и обладающих плейотропным действием, как у ДД, сложно переоценить.



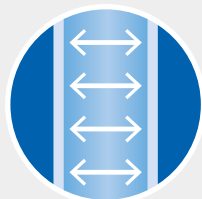
ЛИТЕРАТУРА

1. Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K. et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // Neurology*. 2000. Vol. 54. № 11. Suppl. 5. P. 10–15.
2. Aktas B., Utz A., Hoenig-Liedl P. Dipyridamole enhances NO/ cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies // *Stroke*. 2003. Vol. 34. № 3. P. 764–769
3. Chakrabarti S., Freedman J.E. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature // *Vascul. Pharmacol*. 2008. Vol. 48. № 4–6. P. 143–149.
4. The Dutch TIA Trial Study Group, van Gijn J., Algra A., Kappelle J., Koudstaal P.J., van Latum A. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 1991;325:1261–6.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
6. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.J., for the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331–7.
7. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J.d., Flather M.D., Haffner S.M., Hamm C.W., Hankey G.J., Johnston S.C., Mak K.H., Mas J.L., Montalescot G., Pearson T.A., Steg P.G., Steinhubl S.R., Weber M.A., Brennan D.M., Fabry-Ribaudo L., Booth J., Topol E.J., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med*. 2006;354:1706–17.
8. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci*. 1999;143:1–13.
9. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A. ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665–73.
10. Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: the historical background and the physiologic basis. *Eur. Heart J*. 1989;10:365–76.
11. Stewart R.B., Marks R.G., Padgett P.D., Hale W.E. A longitudinal evaluation of dipyridamole drug use in an ambulatory elderly population. *Chest*. 1995;107:1049–52.
12. Gibbs C.R., Lip G.Y. Do we still need dipyridamole? *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1998;45:323–8.
13. Best L.C., McGuire M.B., Jones P.B., Holland T.K., Martin T.J., Preston F.E., Segal D.S., Russell R.G. Mode of action of dipyridamole on human platelets. *Thromb. Res*. 1979;16:367–79.
14. Dresse A., Chevolet C., Delapierre D., Masset H., Weisenberger H., Bozler G., Heinzel G. pharmacokinetics of oral dipyridamole (Persantin) and its effect on platelet adenosine uptake in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1982;23:229–34.
15. German D.C., Kredich N.M., Bjornsson T.D. Oral dipyridamole increase plasma adenosine levels in human beings. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1989;45:80–4.
16. Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem. J*. 1971;121:185–96.
17. Gresele P., Zoya C., Deckmyn H., Arnout J., Vermylen J., Verstraete M. Dipyridamole inhibits platelet aggregation in whole blood. *Thromb. Haemost*. 1983;50:852–6.
18. Gresele P., Arnout J., Deckmyn H., Vermylen L. Mechanism of the antiplatelet action of dipyridamole in whole blood: modulation of adenosine concentration and activity. *Thromb. Haemost*. 1986;55:12–8.
19. Blass K.E., Block H.U., Forster W., Ponicke K. Dipyridamole: a potent stimulator of prostacyclin (PGI₂) biosynthesis. *Br. J. Pharmacol*. 1980;68:71–3.
20. Moncada S., Korb R. Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet*. 1978;1(8077):1286–9.
21. Akhtar M., Ordovas K., Martin A., Higgins C.B., Michaels A.D. Effect of chronic sustained-release dipyridamole on myocardial blood flow and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. *Congest. Heart Fail*. 2007;13:130–5.
22. Fryer R.M., Auchampach J.A., Gross G.J. Therapeutic receptor targets of ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Res*. 2002;55:520–5.
23. Roy-Chaudhury P., Kelly B.S., Miller A., Reaves A., Armstrong J., Nanayakkara N., Heffelfinger S.C. Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int*. 2001;59:2325–34.
24. Thyberg J. Phenotypic modulation of smooth muscle cells during formation of neointimal thickenings following vascular injury. *Histol. Histopathol*. 1998;13:871–91.
25. Himmelfarb J., Couper L. Dipyridamole inhibits PDGF- and bFGF-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *Kidney Int*. 1997;52:1671–7.
26. Hewitson T.D., Tait M.G., Kelynack K.J., Martic M., Becker G.J. Dipyridamole inhibits in vitro renal fibroblast proliferation and collagen synthesis. *J. Lab. Clin. Med*. 2002;140:199–208.
27. Zhuplatov S.B., Masaki T., Blumental D.K., Cheung A.K. Mechanism of dipyridamole's action in inhibition of venous and arterial smooth muscle cell proliferation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2006;99:431–9.
28. Rybalkin S.D., Bornfeldt K.E. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and human arterial smooth muscle cell proliferation. *Thromb. Haemost*. 1999;82:424–34.
29. Maurice D.H., Palmer D., Tilley D.G., Dunkerley H.A., Netherton S.J. Cyclic nucleotide phosphodiesterase activity, expression, and targeting in cells of the cardiovascular system. *Mol. Pharmacol*. 2003;64:533–46.
30. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A., Feigelson H.S., Klauber M.R., Browner D., McCann T.J. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med*. 1992;326:381–6.
31. Venkatesh P.K., Pattillo Ch.B., Branch B., Hood J., Thoma S., Illum S., Pardue S., Teng X., Patel R.P., Kevil C.G. Dipyridamole enhances ischaemia-induced arteriogenesis through an endocrine nitrite/nitric oxide-dependent pathway. *Cardiovasc. Res*. 2010;85:661–70.

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство¹
Антиагрегант¹



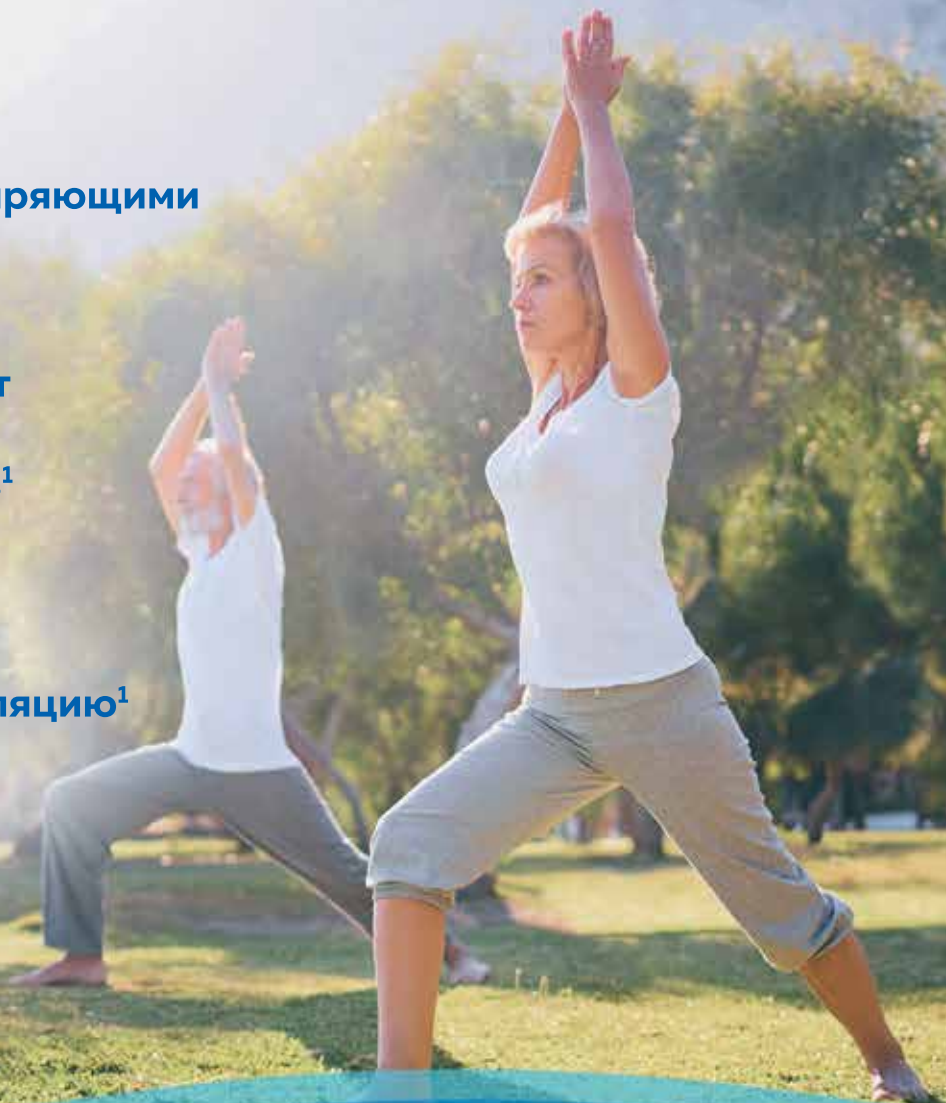
Обладает
сосудорасширяющими
свойствами¹



Препятствует
агрегации
тромбоцитов¹



Улучшает
микроциркуляцию¹



Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120¹
Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40¹

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилаторами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (N016001/01-190112 и П N016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (ПN013897/01-280312 и ПN013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (П N013899/01-280312 и ПN013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПN016001/01-190112 и ПN016001/01-26092014), Курантил® N25 (ПN013897/01-280312 и ПN013897/01-290514), Курантил® N75 (ПN013899/01-280312 и П N013899/01-040614)

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>
RU_CUR_12_2017. Одобрено 28.11.2017

Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

32. Lecas M., Lecas P., Latter D.A., Kutryk M.B., Stewart D. Growth factor-induced therapeutic neovascularization for ischemic vascular disease: time for a re-evaluation? *Curr. Opin. Cardiol.* 2006;21:376-84.
33. Lombardi F., Rambaldi R. Coronary angiogenesis: dipyridamole is back on stage? *Eur. Heart J.* 2001;22:1151-3.
34. Pattillo C.B., Bir S.C., Branch B.G., Greber E., Shen X., Pardue S., Patel R., Kevil C.G. Dipyridamole reverses peripheral ischemia and induces angiogenesis in the Db/Db diabetic mouse hind limb model by decreasing oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;50(2):262-9.
35. Iuliano L., Pedersen J.Z., Rotilio G., Ferro D., Violi F. A potent chain-breaking antioxidant activity of the cardiovascular drug dipyridamole. *Free Radic. Biol. Med.* 1995;18:239-47.
36. Iuliano L., Colavita A.R., Camastra C., Bello V., Quintarelli C., Alessandrini M., Piovella F., Violi F. Protection of low density lipoprotein oxidation at chemical and cellular level by the antioxidant drug dipyridamole. *Br. J. Pharmacol.* 1996;119:1438-46.
37. Kusmic C., Picano E., Busceti C.L., Petersen C., Barsacchi R. The antioxidant drug dipyridamole spares the vitamin E and thiols in red blood cells after oxidative stress. *Cardiovasc. Res.* 2000;47:510-4.
38. Chakrabarti S., Vitseva O., Iyu D., Varghese S., Freesman J.E. The effect of dipyridamole on vascular cell-derived reactive oxygen species. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;315:494-500.
39. Guo Sh., Stins M., Ning M., Lo E.H. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyridamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc. Dis.* 2010;30:290-6.
40. Ramakers B.P., Riksen N.P., Stal Th.H., Heemskerk S., van den Broek P., Peters W.H.M., van der Hoeven J.G., Smits P., Pickkers P. Dipyridamole augments the anti-inflammatory response during human endotoxemia. *Critical Care.* 2011;15:R289.
41. Weyrich A.S., Denis M.M., Kuhlmann-Eyre J.R., Spencer E.D., Dixon D.A., Marathe G.K., McIntyre T.M., Zimmermann G.A., Prescott S.M. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates. *Circulation.* 2005;111: 633-42.
42. Hallevi H., Hazan-Halevy I., Paran E. Modification of neutrophil adhesion to human endothelial cell line in acute ischemic stroke by dipyridamole and candesartan. *Eur. J. Neurol.* 2007;14:1002-7.
43. Coeugnet E., Bendtzen K., Bendixen G. Leucocyte migration inhibitory activity of concanavalin-A-stimulated human lymphocytes. Modification by dipyridamole, lysine-acetylsalicylate and heparin. *Acta Med. Scand.* 1976;199:99-104.
44. Dong H., Osmanova V., Epstein P.M., Brocke S. Phosphodiesterase 8 (PDE8) regulates chemotaxis of activated lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006;345:713-9.
45. Kim H.H., Liao J.K. Translation therapeutics of dipyridamole. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28(3):39-42.
46. Sacks H.S., Berner J., Nagalingham R., Chalmers T.C. Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a meta-analysis. *Thromb. Res. Suppl.* 1999;12:35-42.
47. Picano E., PISA (Persantin in Stable Angina) group. Dipyridamole in chronic stable angina pectoris; a randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur. Heart J.* 2001;22(19):1785-93.
48. Gresele P., Momi S., Falcinelli E. Antiplatelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011;72(4):634-46.
49. Rosamond W., Flegal K., Friday G., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N., Ho M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lloyd-Jones D., McDermott M., Meigs J., Moy C., Nichol G., O'Donnell C.J., Silver L.E., Gutnikov S.A., Mehta Z. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. *Lancet.* 2007;370(9596):1432-42.
50. Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huynh M.N., Giles M.F., Elkins J.S., Bernstein A.L., Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet.* 2007;369(9558):283-92.
51. Rothwell P.M., Giles M.F., Chandratheva A., Marquardt L., Geraghty O., Redgrave J.N., Lovelock C.E., Binney L.E., Bull L.M., Cuthbertson F.C., Welch S.J., Bosch S.J., Alexander F.C., Silver L.E., Gutnikov S.A., Mehta Z. Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. *Lancet.* 2007;370(9596):1432-42.
52. Barnett H.J.M. Four decades of stroke prevention trials. *Stroke.* 2014;45:e59-62.
53. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.* 1996;143(1-2):1-13.
54. Halkes P.H., van Gijn J., Kappelle L.J., Koudstaal P.J., Algra A., ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-73.
55. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S., Cotton D., Ounpuu S., Lawton W.A., Palesch Y., Martin R.H., Albers G.W., Bath P., Bornstein N., Chan B.P., Chen S.T., Cunha L., Dahlof B., De Keyser J., Donnan G.A., Estol C., Gorelick P., Gu V., Hermansson K., Hilbrich L., Kaste M., Lu C., Machnig T., Pais P., Roberts R., Skvortsova V., Teal P., Toni D., VanderMaelen C., Voigt T., Weber M., Yoon B.W. Prevention regimen for effectively avoiding second stroke (PRoFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2008;7:875-84.
56. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.* 2002;324:71-86.
57. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Bousser M.G., Davalos A., Diener H.C., Guiraud-Chaumeil B., Sivenius J., Yatsu F., Dewey M.E., on behalf of the Dipyridamole in Stroke Collaboration (DISC). Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke.* 2005;36:162-8.
58. Gorelick P.B. Stroke prevention. *Arch. Neurol.* 1995;52:347-55.
59. Collins R., MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risk of stroke and of coronary heart disease. *Br. Med. Bull.* 1994;50:272-29.
60. Katsanos A.H., Filippatou A., Manios E., Deftereos S., Parissis J., Frogoudaki A., Vrettou A.R., Ikonomidis I., Pikilidou M., Kargiotis O., Voumvourakis K., Alexandrov A.W., Alexandrov A.V., Tsvigoulis G. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention. A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension.* 2017;69:171-9.

61. De Schryver E.L., Algra A., van Gijn J., Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. An update. Stroke. 2008;39:1397-8.

Поступила/Received: 02.12.2017
Принята в печать/Accepted: 30.01.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Виктор Владимирович Чельцов, д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, кор. 1. Тел.: (499) 787-38-03. E-mail: vcheltsov@mail.ru

Анатолий Иванович Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: (495) 609-67-00

ABOUT THE AUTHORS:

Victor V. Cheltsov, MD, professor of the Department of general and clinical pharmacology, Medical Institute of the Russian people's friendship University. Address: 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 10, buil. 1 Tel.:+74957873803. E-mail.:vcheltsov@mail.ru

Anatoly I. Martynov, MD, professor, academician of RAS, professor of the Department of hospital therapy № 1, A.I. Yevdokimov Moscow state university of medicine and dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow. 20/1 Delegatskaya St. Tel.: +74956096700

КАФЕДРА
КЛД

XXIII Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием

**Традиции и новации
клинической лабораторной
диагностики**

20-22 марта 2018 года
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

www.mediexpo.ru

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР М+Э МЕДИ Экспо

Реклама

© Е.О. Таратухин, 2018

САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е.О. ТАРАТУХИН

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва



Статья посвящена новому препарату для лечения сердечной недостаточности – комбинации валсартана и сакубитрила, совсем недавно появившейся на фармацевтическом рынке, однако уже вошедшей в Европейские рекомендации ввиду доказанной эффективности и безопасности. В статье рассмотрена система натрийуретических пептидов и место в ней неприлизина, а также представлен механизм действия сакубитрила и обсуждается суть его сочетания с валсартаном. Приводятся данные основных клинических исследований и самые последние результаты изучения препарата.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, кардиоренальный синдром, ренин, ангиотензин, неприлизин, валсартан, сакубитрил.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Таратухин Е.О. Сакубитрил/валсартан – новое направление терапии сердечной недостаточности. Терапия, 2018;1(19):96–99

96

SACUBITRIL/VALSARTAN – NOVEL DIRECTION IN HEART FAILURE TREATMENT

Е.О. ТАРАТУХИН

FSBEI HE Russian National Research Medical University n.a. Pirogov N.I., Moscow

The article is focused on the novel drug for congestive heart failure management – combination of valsartan and sacubitril, that has recently become available on pharmaceutical market, and has been included in the European Guidelines due to proven efficacy and safety. In the article, natriuretic system is described and the place of neprilysin in it. Mechanism of sacubitril is presented and rationale for its combination with valsartan. The data from the main clinical trials is given, as some recent references on the drug clinical usage.

Key words: congestive heart failure, cardiorenal syndrome, renin, angiotensin, neprilysin, valsartan, sacubitril.

Author declares lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Taratukhin E.O. Sacubitril/valsartan – novel direction in heart failure treatment. Therapy. 2018;1(19):96–99

Сердечная недостаточность (СН) выходит на первый план среди тяжелой патологии, определяя продолжительность и качество жизни все большего числа людей. Будучи сама по себе синдромом, сопровождающим множество заболеваний сердца, СН требует социального рассмотрения, отдельно от ее вызвавших нозологий. Как в случае этиотропной терапии (которая возможна далеко не всегда), так и при патогенетической терапии современные методы лечения могут значительно улучшить состояние больных, эффективно и безопасно повысить качество жизни.

Лечение СН в большинстве случаев консервативное. Необходимость в таких устройствах, ресинхронизатор или специальные «поддерживающие» левый желудочек (ЛЖ) механизмы, появляется в поздних стадиях заболевания [1]. К классической триаде, всегда применяемой при СН, относятся блокатор ренин-ангиотензиновой системы, блокатор альдостерона и/или диуретик, β -адреноблокатор в небольшой дозе. Эти препараты соответствуют гуморальным механизмам СН, блокируя некоторые их аспекты, которые из адаптивных становятся патологическими, приводя к клинически выраженному синдрому.

Европейское общество кардиологов, регулярно выпускающее рекомендации по различным нозологиям, в 2016 г. выпустило обновление (после 2012 г.) Рекомендаций по острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основными изменениями за прошедшие 4 года в них стали:

- группа пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 40–49% как имеющая особые характеристики патогенетического процесса, в частности, для нее подчеркнута важность активации симпатической системы и соответственно препаратов, ее регулирующих;
- новый алгоритм оценки вероятности ХСН;
- рекомендации по предотвращению скрытой ХСН, заканчивающейся смертью еще до развития явной симптоматики;
- рекомендации по ресинхронизирующей терапии;
- некоторые рекомендации по острой СН;
- в Рекомендации включен новый препарат: комбинация блокатора рецепторов ангиотензина с ингибитором неприлизина (валсартан/сакубитрил).

Неприлизин участвует в метаболизме натрийуретических пептидов (НУП). Эти вещества играют важную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. К ним относятся предсердный НУП (А-тип), мозговой НУП (BNP; В-тип), НУП С-типа и D-типа (дендроасписный) и уродилатин. А- и В-типы НУП высвобождаются в ответ на растяжение стенки миокарда и повышение внутриполостного давления в предсердиях и желудочках. Они повышают скорость клубочковой фильтрации, улучшают выделение натрия и воды почками, способствуют вазодилатации, препятствуют вазоконстрикции, повышают проницаемость капилляров, выводя жидкость во

внесосудистое пространство. Также НУП тормозят секрецию ренина и альдостерона, являются антагонистами симпатической активации. Эти вещества действуют через простые трансмембранные рецепторы, которые при длительной активации теряют чувствительность. Уровень НУП имеет прогностическое значение [2]. Тип рецептора С к НУП является рецептором деактивации: он связывает и переносит в лизосому свой лиганд для разрушения. Рецепторов типа С более 95% от общего числа, однако и они могут терять чувствительность. Альтернативный путь метаболизма НУП – разрушение связанной с мембраной клетки матриксной металлопротеазой неприлизином (другое название – нейтральная эндопептидаза-24/11). Она присутствует во множестве тканей, однако больше всего неприлизина в клетках проксимальных канальцев почек. В норме неприлизин играет небольшую роль, но в условиях ХСН, при десенситизации рецепторов к НУП, он становится основным фактором деградации этих пептидов. Тем самым неприлизин препятствует их положительному натрийуретическому, вазодилатирующему влиянию [3]. Для ХСН характерен «парадокс», пока не получивший однозначного объяснения. В норме соотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и системы НУП антагонистично, но при ХСН они положительно коррелируют друг с другом. Перегрузка объемом ведет к активации НУП в сердце, а снижение кровотока – к активации РААС в почках. Затем ангиотензин II нивелирует эффект НУП в почках (как это показано и на здоровых людях). Десенситизация рецепторов НУП связана с длительностью ХСН (в меньшей степени с тяжестью) и также вносит вклад в их неэффективность при более высокой секреции. Кроме того, подавляющая часть мозгового НУП (BNP) находится в форме неактивного NT-proBNP, который является маркером СН. Это связано с неэффективностью корина – трансмембранной сериновой протеазы миокарда, активирующей НУП [4, 5].

В итоге логичным становится лечебное вмешательство, которое бы сочетало блокаду РААС и тормозило бы активность фермента, расщепляющего НУП. Таковым стало сочетание валсартана и сакубитрила. Сакубитрил – пролекарство, расщепляемое до активного метаболита LBQ657, ингибирующего неприлизин. Комбинация валсартан/сакубитрил была изучена в лечении артериальной гипертензии, СН с сохраненной и сниженной ФВ, показав при последней достоверное снижение летальности и частоты госпитализаций [6].

Основным протоколом, в котором изучалось действие валсартана/сакубитрила при ХСН, был PARADIGM-HF. Протокол включал пациентов с функциональным классом II–IV по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (после уточнения $\leq 35\%$), а также уровнем плазменного BNP ≥ 150 пг/мл или NT-proBNP ≥ 600 пг/мл (либо в случае госпитализации по поводу СН

в прошедшие 12 мес с уровнем BNP ≥ 100 пг/мл или NT-proBNP ≥ 400 пг/мл). Прерандомизационная фаза включала месячный прием эналаприла 20 мг/сут для оценки его переносимости. Далее пациенты рандомизировались в группы эналаприла 20 мг/сут и сакубитрила/валсартана 97/103 мг дважды в день. Все пациенты должны были (если не было непереносимости) принимать также β -адреноблокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов. В период прерандомизации исключались пациенты с гипотензией (систолическое артериальное давление [САД] < 100 мм рт.ст.), со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (< 30 мл/мин/1,73 м²) либо снижением ее на 25% (позднее на 35%) и более с момента скрининга, а также с гиперкалиемией ($> 5,2$ ммоль/л на скрининге или $> 5,4$ ммоль/л на рандомизации) и анамнезом ангионевротического отека. Общее число участников было 8399. Отношение рисков (ОР) в отношении необходимости усиления терапии ХСН было в пользу сакубитрила/валсартана (ОР=0,84; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,74–0,94; $p=0,003$), так же как для экстренной госпитализации (ОР=0,66) и в целом для госпитализаций по поводу ХСН (снижение риска на 23%), по поводу необходимости интенсивной терапии снижение риска отмечалось на 18%, внутривенной инотропной поддержки – на 31%, имплантации устройства для лечения СН либо трансплантации сердца – на 22%. Уменьшение частоты госпитализаций в группе сакубитрила/валсартана стало очевидным уже спустя 30 дней от рандомизации, как и снижение уровня маркеров перегрузки ЛЖ (тропонин и NT-proBNP) [7]. Отдельное внимание уделялось САД: спустя 4 мес (далее значения стабилизировались на весь период наблюдения) уровень САД был на 4–6 мм рт.ст. ниже в группе сакубитрила/валсартана, чем эналаприла. Показана U-образная зависимость между частотой госпитализаций по поводу ХСН и САД [8].

В PARADIGM-HF изучалось качество жизни пациентов с ХСН со сниженной ФВ (Lewis и соавт., 2017). Среди 8399 участников 7623 заполнили опросник качества жизни (Канзасский опросник по кардиомиопатии) исходно, из них 6881 (90%) – при окончании исследования. В сравнении с группой эналаприла было показано достоверное и выраженное улучшение качества жизни как по общему, так и по клиническому разделу: сумма +1,13 против –0,14 ($p < 0,001$) и сумма +0,64 против –0,29 ($p=0,008$) соответственно. Нормализованные по ряду показателей значения также указывают на существенно лучшее влияние валсартана/сакубитрила на качество жизни в течение 36 мес в сравнении с эналаприлом. Другой анализ (Mogensen и соавт., 2017) был посвящен конечным точкам, первичным (смерть или госпитализация по СН) и вторичным (развитие инфаркта миокарда, инсульта), а также комбинированной конечной точке. Риск достижения первичной конечной точки

оказался на 20% ниже в группе валсартан/сакубитрил в сравнении с эналаприлом (ОР=0,80; ДИ 0,73–0,87; $p < 0,001$), более низким был также риск расширенной комбинированной (ОР=0,83 ДИ 0,76–0,90; $p < 0,001$) и коронарной комбинированной (ОР=0,83; ДИ 0,75–0,92; $p < 0,001$) точек. Важно, что наиболее достоверно была снижена частота сердечно-сосудистой смерти по сравнению с группой эналаприла [9–11]. Хотя в PARADIGM-HF включались пациенты определенной категории, можно говорить о более широком доказательном спектре эффективности и безопасности препарата, как на это указывают Barghash и соавт. (2017), ссылаясь на MAGGIC и EMPHASIS-HF. В будущем планируется оценка когнитивной функции по данным исследования PARAGON-HF с применением позитрон-эмиссионной томографии головного мозга. В целом данные исследований сакубитрила/валсартана позволяют предполагать, что продолжительность жизни пациентов с ХСН при его применении увеличится на 1–2 года по сравнению со стандартной терапией эналаприлом [9]. Таким образом, получена значительная доказательная база эффективности и безопасности комбинации сакубитрил/валсартан при лечении ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Эта база оказалась достаточной, чтобы включить препарат с классом/уровнем IB в Европейские рекомендации 2016 г.

Следует добавить, что появление в Европейских рекомендациях группы пациентов с ФВ ЛЖ 40–49% и включение нового препарата ингибитора неприлизина можно считать связанными с одной идеей. Как указывает Pascual-Figal (2017), эффективность ренальной симпатической денервации дает повод считать симпатическую активность и неприлизин связанными. Более того, положительное действие бисопролола может объясняться при ХСН не только «снижением потребности миокарда в кислороде», но и влиянием на систему неприлизина. Это пока гипотеза, однако она объясняет некоторые скрытые паттерны в ХСН, давая повод для поиска дополнительных терапевтических возможностей [12].

Комбинация сакубитрил/валсартан доступна в пероральной форме. После всасывания в желудочно-кишечном тракте (независимо от приема пищи) она распадается на валсартан и сакубитрил, метаболизируемый до активного вещества LBQ657. Максимальные концентрации достигаются для валсартана через 1,5 ч, для LBQ657 через 3 ч; биодоступность 23 и $\geq 60\%$ соответственно. При приеме препарата дважды в сутки равновесная концентрация достигается через 3 дня. Связь с белками плазмы 94–97%. LBQ657 практически не проникает через гематоэнцефалический барьер (на 0,28%). Выведение LBQ657 происходит на 52–68% почками, на 37–48% – через кишечник; валсартан выводится на 86% через кишечник.

В возрасте старше 65 лет, несмотря на некоторые изменения фармакокинетики препарата, коррекция дозы не требуется. У лиц моложе 18 лет сакуби-

трил не изучался. При умеренном нарушении функции почек (расчетная СКФ 30–59 мл/мин/1,73м²) корректировать дозу не требуется. Относительно больных с тяжелым нарушением функции почек и пациентов на гемодиализе данных получено недостаточно, поэтому им препарат не рекомендуется. При нарушении функции печени легкой и умеренной степени (Чайлд–Пью А и В) коррекция дозы не требуется; при тяжелом нарушении данных недостаточно, поэтому препарат не рекомендуется.

Показанием к назначению сакубитрила/валсартана является ХСН (класс II–IV NYHA) с систолической дисфункцией. Противопоказания включают, в част-

ности, совместное применение с другими ингибиторами РААС (ренина, ангиотензинпревращающего фермента, рецепторов к ангиотензину II); тяжелые нарушения функции печени и почек, билиарный цирроз и холестаза; беременность и планируемую беременность, период грудного вскармливания.

Как указано в Европейских рекомендациях, цели лечения ХСН включают улучшение клинического статуса, функциональных возможностей и качества жизни, а также предотвращение госпитализации и снижение риска смерти [13]. Исследования комбинации сакубитрил/валсартан позволяют рассчитывать на достижение всех этих целей в терапии пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Becnel M.F., Ventura H.O., Krim S.R. Changing our Approach to Stage D Heart Failure. *Progress in cardiovascular diseases*. 2017;60(2):205-214.
2. Kristensen S.L., Jhund P.S., Mogensen U.M., Rorth R., Abraham W.T., Desai A., Dickstein K., Rouleau J.L., Zile M.R., Swedberg K., Packer M., Solomon S.D., Køber L., McMurray J.J.V.; PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Committees and Investigators. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail*. 2017;10(10). pii: e004409.
3. Singh J.S.S., Burrell L.M., Cherif M., Squire I.B., Clark A.L., Lang C.C. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart*. 2017;103(20):1569-77.
4. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russ. J. Cardiol*. 2017;149(9):83-92. (Russian: Обрезан А., Куликов Н. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;149(9):83-92).
5. Niederkoer E., Kiernan U., O'Rear J. Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008(1):258-64.
6. Sible A.M., Nawarskas J.J., Alajajian D., Anderson J.R. Sacubitril/Valsartan: A Novel Cardiovascular Combination Agent. *Cardiol. Rev*. 2016;24(1):41-7.
7. Packer M., McMurray J.J., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
8. Bohm M., Young R., Jhund P.S., Solomon S.D., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Swedberg K., Zile M.R., Packer M., McMurray J.J.V. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132-43.
9. Barghash M.H., Desai A.S. First-in-Class Composite Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors (ARNI) in Practice. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;102(2):265-8.
10. Lewis E.F., Claggett B.L., McMurray J.J.V., Packer M., Lefkowitz M.P., Rouleau J.L., et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10(8).
11. Mogensen U.M., Kober L., Kristensen S.L., Jhund P.S., Gong J., Lefkowitz M.P., et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am. Heart J*. 2017;188:35-41.
12. Pascual-Figal D.A. Neprilysin and Heart Failure: A "Sympathetic" Relationship? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;70(17):2154-6.
13. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.

Поступила/Received: 08.11.2017

Принята в печать/Accepted: 15.01.2017



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Евгений Олегович Таратухин, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 375-12-30. E-mail: cardio03@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR:

Evgeny O. Taratukhin, MD, PhD, M.A., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova St. Tel.: +74953751230. E-mail: cardio03@yandex.ru

© Л.А. Андреева, Л.А. Панченкова, А.И. Мартынов, Е.А. Трошина, Х.А. Хамидова, Е.Э. Казанцева, Л.А. Медведева, Г.Г. Карнута, Т.Е. Юркова, 2018

СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОСТАВЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА И ИНДАПАМИДА

Л.А. АНДРЕЕВА^{2,4}, Л.А. ПАНЧЕНКОВА^{1,2}, А.И. МАРТЫНОВ², Е.А. ТРОШИНА³, Х.А. ХАМИДОВА^{1,2}, Е.Э. КАЗАНЦЕВА¹, Л.А. МЕДВЕДЕВА¹, Г.Г. КАРНУТА¹, Т.Е. ЮРКОВА^{1,2}

¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД», Москва

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 1, Москва

³ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

⁴ ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

100



Цель исследования. Анализ влияния фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида на суточную динамику показателей центрального аортального давления (ЦАД) и артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с метаболическим синдромом (МС). Материал и методы. Исследование включало 22 пациентов с эссенциальной АГ в составе МС (средний возраст 50 лет), ранее не получавших антигипертензивную терапию, или после отмывочного периода (3–7 дней). Оценка показателей ЦАД и артериальной ригидности проводилась до начала терапии и после 16-недельного приема фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида (2,5/0,625, 5/1,25, 10/2,5 мг). Результаты. На фоне проводимой терапии отмечено статистически значимое снижение показателей ЦАД (систолического, диастолического и пульсового) на 13,7, 8,5 и 5,3 мм рт.ст. соответственно, а скорости пульсовой волны в аорте – на 0,7 м/с. Периферическое систолическое артериальное давление уменьшилось на 24,7, диастолическое – на 8, и пульсовое – на 7 мм рт.ст. Заключение. Учитывая существенную антигипертензивную эффективность в отношении как периферического артериального давления, так и ЦАД, не сопровождающуюся эпизодами гипотонии, положительное влияние на упруго-эластические свойства артерий, метаболическую нейтральность и хорошую переносимость, фиксированная комбинация периндоприла аргинина и индапамида может быть назначена широкому кругу больных АГ, в том числе с МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, артериальная жесткость, центральное аортальное давление, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, периндоприла аргинин, индапамид.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Андреева, Л.А. Панченкова, А.И. Мартынов, Е.А. Трошина, Х.А. Хамидова, Е.Э. Казанцева, Л.А. Медведева, Г.Г. Карнута, Т.Е. Юркова. Суточная динамика показателей центрального аортального давления и артериальной жесткости у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией в составе метаболического синдрома на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида. Терапия. 2018;1(19):100–108

DAYLY DYNAMICS OF INDICES OF CENTRAL AORTIC PRESSURE AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE COMPOSITION OF A METABOLIC SYNDROME AT THE BACKGROUND OF A FIXED-DOSE COMBINATION OF PERINDOPRIL ARGININE AND INDAPAMIDE

L.A. ANDREEVA^{2,4}, L.A. PANCHENKOVA^{1,2}, A.I. MARTYNOV², E.A. TROSHINA³, K.A. KHAMIDOVA^{1,2}, E.E. KAZANCEVA², L.A. MEDVEDEVA², G.G. KARNUTA², T.E. YURKOVA^{1,2}

¹ Road Clinical Hospital. N.A. Semashko at the metro station Lublino RZD, Moscow

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Department of Hospital Therapy № 1, Moscow

³ Endocrinology Research Center of RAMS, Moscow

⁴ FGBU "Polyclinic № 1" Administration of the President of the Russian Federation, Moscow

Aim of the research work. Analysis of the influence of perindopril arginine and indapamide fixed combination at daily dynamics of central aortic pressure and arterial rigidity indexes in patients with metabolic syndrome-associated arterial hypertension. Material and methods. 22 patients with metabolic syndrome-associated essential arterial hypertension (average age 50 years old) were involved in the study. All of them did not have antihypertensive therapy before or passed through 3-7 days of washout period. Estimation of central aortic pressure and arterial rigidity indexes was performed before start of the therapy and after 16-weeks of perindopril arginine and indapamide (2,5/0,625, 5/1,25, 10/2,5 mg) fixed combination intake. Results. On the top of administered therapy it was fixed the statistically significant decrease of central aortic pressure indexes (systolic, diastolic and pulse pressure) at 13,7, 8,5 and 5,3 mm Hg respectively; and aortic pulse wave velocity – at 0.7 m/sec. Peripheral systolic arterial pressure decreased at 24,7, diastolic – at 8, and pulse pressure – at 7 mm Hg. Conclusion. Taking into consideration the significant antihypertensive efficacy concerning both peripheral arterial pressure and central aortic pressure, which is not accompanied by hypotension episodes, and also the fact of positive influence of medicaments at resilient-elastic characteristics of the arteries, metabolic neutrality and good acceptability, one can say, that fixed combination of perindopril arginine and indapamid could be prescribed for the wide range of arterial hypertension patients including cases with metabolic syndrome.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, central aortic pressure, arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index, perindopril arginine, indapamide.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Andreeva L.A., Panchenkova L.A., Martynov A.I., Troshina E.A., Khamidova K.A., Kazanceva E.E., Medvedeva L.A., Karnuta G.G., Yurkova T.E. Dayly dynamics of indices of central aortic pressure and arterial stiffness in patients with arterial hypertension in the composition of a metabolic syndrome at the background of a fixed-dose combination of perindopril arginine and indapamide. *Therapy*. 2018;1(19):100– 108

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается ведущей проблемой кардиологии и современной медицины в целом. Клинические испытания показали, что успешное снижение повышенного артериального давления (АД) до целевых уровней приводит к снижению риска развития ишемической болезни сердца,

инсульта, сердечной и почечной недостаточности [1]. Сочетание АГ с другими независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе жесткости артериальных сосудов, в несколько раз увеличивает риск фатальных и нефатальных осложнений. В настоящее время понимание физиологической роли артериальной системы значительно расширилось за счет признания центральной роли эндотелиальной

функции и разработки ряда параметров для оценки артериальной ригидности [2, 3]. В частности, в отечественных и международных рекомендациях по лечению АГ скорость пульсовой волны (СПВ) на каротидно-фemorальном участке >10 м/с утверждена в качестве маркера поражения сосудистой стенки и независимого фактора сердечно-сосудистого риска (ВНОК, 2010; ESH/ESC, 2013) [4, 5]. В настоящее время большое значение отводится оценке артериальной жесткости по данным определения СПВ в аорте ($>8,3$ м/с – предиктор поражения органов-мишеней).

Существует ряд факторов, ассоциирующихся с АГ на основании общего патогенеза, объединяемых понятием «метаболический синдром» (МС): абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, нарушение углеводного обмена. Распространенность описанного симптомокомплекса среди пациентов с АГ, по данным разных авторов, составляет 60%. Кардиометаболические нарушения ухудшают упруго-эластические свойства магистральных артерий, что приводит к росту систолического АД (САД), увеличению пред- и постнагрузки на сердце и, как следствие, гипертрофии и дилатации миокарда. Кроме того, избыточная артериальная ригидность способствует снижению диастолического АД (ДАД) и диастолического перфузионного давления в коронарных артериях, что ведет к ишемии миокарда. Имеются данные о преобладании у данной группы пациентов суточных профилей «нон-диппер» и «найт-пиккер», что свидетельствует о недостаточной степени снижения АД и увеличивает вероятность сердечно-сосудистых катастроф [6]. Наряду с периферическим АД научно-исследовательский интерес представляет изучение показателей центрального давления в аорте. Известно, что у молодых здоровых людей центральное аортальное давление (ЦАД) ниже в сравнении с периферическим АД за счет физиологического феномена – амплификации пульсового давления. Пульсовое давление распространяется от центральных, эластических артерий к меньшим, более резистентным артериям мышечного типа на периферии, в связи с чем увеличивается амплитуда пульсовой волны. Как результат, разница между периферическим АД и ЦАД может превышать 30 мм рт.ст. С возрастом увеличивается жесткость центральных артерий, растет центральное систолическое давление, и его уровень становится выше, чем на периферии, что обусловлено амплитудой отраженной волны. Принимая во внимание эти два фактора, можно предположить, что измерение периферического АД в пожилом возрасте может не отражать истинной гипертензивной нагрузки и суммарный сердечно-сосудистый риск, поскольку именно центральное давление и его деформирующая нагрузка на сердце может быть значительно выше [7–10].

Для достижения целевых уровней АД большинству пациентов с АГ требуется назначение комбинированной терапии. При этом предпочтение отдается

фиксированным комбинациям, позволяющим упростить режим дозирования и повысить приверженность больных терапии. Комбинация периндоприла аргинина и индапамида имеет весомую научно-доказательную базу по снижению количества сердечно-сосудистых событий и защите органов мишеней [7]. Кроме того, в отечественной и зарубежной литературе имеются данные о метаболической нейтральности периндоприла аргинина и индапамида в отношении липидов крови, их положительном влиянии на чувствительность тканей к инсулину, риск развития сахарного диабета 2 типа и способности восстанавливать нарушенную функцию эндотелия [9–12]. Известно, что антигипертензивные препараты при одинаковом снижении периферического АД до целевых значений по-разному влияют на показатели артериальной жесткости и ЦАД.

Учитывая приведенные положения, мы провели исследование с целью определения эффективности комбинации периндоприла аргинина/индапамида в отношении показателей центральной гемодинамики и морфофункционального состояния магистральных артерий.

Цель данного исследования: анализ влияния фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида на суточную динамику показателей ЦАД и артериальной жесткости у пациентов с АГ, ассоциированной с МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включало 22 пациента с эссенциальной АГ в составе МС (средний возраст 50 лет), ранее не получавших антигипертензивную терапию, или после отмывочного периода (3–7 дней). Оценка показателей ЦАД и артериальной ригидности (СМАД) проводилась до начала терапии и после 16-недельного приема фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида (2,5/0,625, 5/1,25, 10/2,5 мг). Всем обследуемым проводились контрольные измерения офисного АД через 4, 8 и 12 нед терапии с коррекцией дозы препарата при необходимости через 4 нед терапии. Критерии включения: АГ 1–3 ст., ассоциированная с МС, отсутствие противопоказаний к приему ингибиторов АПФ и индапамида, возраст моложе 65 лет. Из исследования были исключены пациенты с наличием симптоматической АГ; ассоциированных клинических состояний – ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, заболеваний периферических артерий, гипертонической ретинопатии, а также тяжелых нарушений ритма и проводимости (мерцание и трепетание предсердий, АВ-блокада 2–3 ст.), пороков сердца, некоронарогенных заболеваний миокарда (миокардиты, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия), сахарного диабета.

Диагноз АГ устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества

кардиологов (ВНОК, 2013): САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст., зафиксированном врачом более трех раз [17]. Согласно критериям Российского кардиологического общества (РКО, 2013), МС диагностировали при сочетании основного компонента – абдоминального ожирения (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин), АГ и хотя бы одного из дополнительных критериев (повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности <1 ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня липопротеидов низкой плотности >3 ммоль/л, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе) [18]. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов с АГ и МС

Параметр	Значение
Возраст, годы	50 (30; 65)
Мужчины/женщины, п	12/10
Длительность АГ, годы	7 (3–10)
Активное курение, п (%)	10 (45,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	35 (34; 38)
Окружность талии, см	112 (109; 118)
Холестерин, ммоль/л	6,0 (5,4; 6,2)
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,7 (3,1; 3,8)
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,2 (1,2; 1,5)
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,3; 5,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,85 (1,7; 2,1)

Измерение ЦАД и артериальной ригидности всем обследуемым проводилось с помощью 24-часового суточного мониторинга АД (СМАД) с осциллометрическим датчиком ВРLabv.3.2 («Петр Телегин», Россия) с определением следующих параметров: дневные, ночные и среднесуточные значения САД, ДАД, среднего и пульсового АД (ПАД); индекс аугментации (АIхао) характеризует соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны (в процентах); амплификация пульсового давления (РРАао) – отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению (в процентах); СПВ (РWVао, м/с); время распространения отраженной волны (RWTT, мс); индекс ригидности артерий (ASI, мм рт.ст.). Оценка данных, полученных при СМАД, проводилась согласно рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии [5]. В исследование включались протоколы СМАД с валидностью более 70% (не менее 20 валидных измерений в дневное время

не менее 7 – в ночное), с индивидуальным определением дневного и ночного времени согласно дневнику активности пациента. Замеры АД проводились с интервалом в 20 мин днем и 40 мин ночью.

Все пациенты, согласно Национальному стандарту РФ «Надлежащая клиническая практика», были осведомлены о цели, характере, методах и возможных последствиях исследования. Получено их письменное информированное согласие на участие в исследовании, строго соблюдались требования Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ИГМСУ им. А.И. Евдокимова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой группе преобладали пациенты с 3-й степенью АГ – 10 человек (45%), 2-я и 1-я степень определялись у 8 (36%) и 4 (19%) человек соответственно. После скринингового обследования пациентам, ранее не получавшим антигипертензивную, или после отмывочного периода в условиях стационара назначался препарат Нолипрел (периндоприла аргинин + индапамид, Servier, Франция). Через 4 нед на визите проводилось офисное измерение АД, по результатам дневника АД проводилась корректировка терапии при необходимости. Из 22 обследуемых на 4 нед двоим пациентам потребовалось увеличение дозировки периндоприла аргинина/индапамида с 2,5/0,625 до 5/1,25 мг, одному – с 5/1,25 до 10/2,5 мг. Эффективность 16-недельной комбинированной терапии оценивалась по снижению АД $>15\%$ и по достижению целевого уровня периферического АД $<140/90$ мм рт.ст.

Отмечено статистически значимое снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей периферического АД: САД на $16,8 \pm 4,9\%$, ДАД на $9,43 \pm 0,3\%$, ПАД на $13,46 \pm 4,1\%$, САД_{дн} на $10,7 \pm 2,5\%$, ДАД_{дн} на $9,1 \pm 2,6\%$, ПАД_{дн} на $12,7 \pm 4,3\%$, САД_{ноч} на $15,9 \pm 1,7\%$, ДАД_{ноч} на $11,1 \pm 3,9\%$, ПАД_{ноч} на $14,4 \pm 2,0\%$. При этом целевых уровней САД и ДАД достигли 100% пациентов. Анализ динамики показателей ЦАД за сутки, в дневное и ночное время продемонстрировал статистически значимое снижение ЦСАД на $10,76 \pm 4,2\%$, ЦДАД на $9,6 \pm 0,5\%$, ЦПАД на $13,66 \pm 3,1\%$, ЦСАД_{дн} на $10,3 \pm 2,6\%$, ЦДАД_{дн} на $9,04 \pm 2,5\%$, ЦПАД_{дн} на $13 \pm 3,46\%$, ЦСАД_{ноч} на $12,3 \pm 4,1\%$, ЦДАД_{ноч} на $11,4 \pm 4,1\%$, ЦПАД_{ноч} на $14,4 \pm 2,0\%$ при отсутствии достоверного снижения РРАао и АIхао. Целевого уровня ЦСАД (<120) достигли 82% пациента, ЦДАД (<80) – 64%, а одновременно снижения ЦСАД и ЦДАД до целевых значений – 54%. Индексы времени повышения САД и ДАД в дневные и ночные часы на фоне терапии снизились и не превышали референсных значений. Скорость утреннего подъема САД на фоне терапии статистически значимо снизилось с 22 (13; 39) до 12 (8; 20) мм рт.ст./ч, а ДАД с 14 (9; 40) до 9 (7; 15) мм рт.ст./ч. Оценка индекса времени гипотонии до и после лече-

Таблица 2. Показатели периферического АД и ЦАД на фоне 16-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида, М±s, Ме (25%; 75%)

Параметр	До лечения (n=22)	После лечения (n=22)	Разница, %	p
САД, мм рт.ст.	146,7±12,7	122,0±6,5	16,8±4,9	p=0,00003
ДАД, мм рт.ст.	84,8±6,0	76,8±5,8	9,43±0,3	p=0,00005
ПАД, мм рт.ст.	52,0±9,4	45,0±5,5	13,46±4,1	p=0,0007
ЦСАД, мм рт.ст.	127,3±12,0	113,6±7,0	10,76±4,2	p=0,00001
ЦДАД, мм рт.ст.	86,4±6,2	78,1±5,9	9,6±0,5	p=0,00005
ЦПАД, мм рт.ст.	41,0±8,1	35,4±5,6	13,66±3,1	p=0,0006
РРАоо, %	129,9(126; 133)	130 (128; 134)	-	p >0,05
Ахао, %	-26 (-34; -10)	-34 (-39; -16)	-	p >0,05
САДдн, мм рт.ст.	140,0±11,4	125,0±8,5	10,7±2,5	p=0,00004
ДАДдн, мм рт.ст.	87,0±5,0	79,1±6,8	9,1±2,6	p=0,00003
ПАДдн, мм рт.ст.	52,6±9,3	45,9±5,3	12,7±4,3	p=0,001
ЦСАДдн, мм рт.ст.	129,3±10,5	116,0±7,8	10,3±2,6	p=0,00003
ЦДАДдн, мм рт.ст.	88,5±5,2	80,5±6,9	9,04±2,5	p=0,00004
ЦПАДдн, мм рт.ст.	40,9±8,1	35,6±5,3	13±3,46	p=0,002
РРАоодн, %	127,8(124; 131)	128,4(127;131)	-	p >0,05
Ахаодн, %	-27 (-36; -20)	-32 (-43; -16)	-	p >0,05
САДноч, мм рт.ст.	128,0±18,0	107,7±21,9	15,9±1,7	p=0,003
ДАДноч, мм рт.ст.	78,4±10,4	69,7±6,3	11,1±3,9	p=0,001
ПАДноч, мм рт.ст.	40,9±9,03	35±7,2	14,4±2,0	p=0,00065
ЦСАДноч, мм рт.ст.	120,8±17,0	106,0±10,1	12,3±4,1	p=0,001
ЦДАДноч, мм рт.ст.	80,0±10,7	70,9±6,3	11,4±4,1	p=0,00007
ЦПАДноч, мм рт.ст.	40,9±9,0	35,0±7,2	14,4±2,0	p=0,0007
РРАооноч, %	121,7(118; 124)	122,7(119; 126)	-	p >0,05
Ахаоноч, %	-16 (-30; 1)	-19 (-38; 4)	-	p=0,02
СИСАДдн, %	39 (23; 70)	5 (1; 23)	-	p=0,0002
СИДАДдн, %	41 (23; 53)	11 (4; 24)	-	p=0,00015
СИСАДноч, %	38 (21; 87)	14 (4; 21)	-	p=0,0002
СИДАДноч, %	64 (30; 84)	2 (17; 44)	-	p=0,01
СУПСАД, мм рт.ст./ч	22 (13; 39)	12 (8; 20)	-	p=0,00008
СУПДАД, мм рт.ст./ч	14 (9; 40)	9 (7; 15)	-	p=0,0013
Индекс времени гипотонии, %	0	0 (0; 0,37)	-	P >0,05

СИСАД – суточный индекс систолического артериального давления, СИДАД – суточный индекс диастолического артериального давления, СУПСАД – скорость утреннего подъема систолического артериального давления, СУПДАД – скорость утреннего подъема диастолического артериального давления. Достоверность различия: p <0,05.

ния указывает на отсутствие значимой гипотонии. Лишь у 3 пациентов отмечались эпизоды гипотонии в дневное время (<90/60 мм рт.ст.) не более 0,5% за 24 ч без клинических проявлений (табл. 2).

Анализ показателей жесткости выявил статистически значимое снижение среднесуточной, дневной и ночной СПВ (PWVao) на 13±0,09, 4,6±0,28 и 6,0±0,45% соответственно, снижение индекса ригид-

Таблица 3. Показатели артериальной жесткости на фоне 16-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида, М±σ

Параметр	До лечения (n=22)	После лечения (n=22)	Разница, %	p
PWV _{ао} , м/с	10,9±1,1	10,2±0,7	6,4±0,36	p=0,02
RWTT, мс	137,1±11,4	143,3±11,3	-4,3±0,09	p=0,02
PWV _{аодн} , м/с	10,9±1,09	10,4±1,06	4,6±0,28	p=0,002
RWTT _{дн} , мс	135,0±12,0	141,6±12,0	-4,7±0,08	p=0,01
ASI _{дн} , мм рт.ст.	165,8±34,8	148,8±21,5	10,3±3,8	p=0,02
PWV _{аоноч} , м/с	10,5±1,1	9,87±1,05	6,0±0,45	p=0,000957
RWTT _{ноч} , мс	140,1±13,2	146,7±14,3	-4,7±0,08	p=0,04
ASI _{ноч} , мм рт.ст.	166,4±41,0	149,6±30,4	10,1±2,6	p=0,03

ности ASI на 10,1±3,46, 10,3±3,8 и 10,1±2,6% соответственно. Время отраженной волны RWTT достоверно увеличилось на 4,3±0,09%, RWTT_{дн} на 4,7±0,08% и RWTT_{ноч} на 4,7±0,08% (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью нашего исследования было одновременное изучение влияния комбинированной терапии на показатели периферического АД, ЦАД и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с метаболическими нарушениями.

Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида имеет обширную научно-доказательную базу в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий и органопротекции. Так, исследование PROGRESS показало, что комбинация периндоприл/индапамид снижает риск повторных инсультов и других цереброваскулярных событий [9]. В исследовании ADVANCE продемонстрировано улучшение прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [10]. Отличительной чертой исследования NYVET является достоверное снижение общей смертности среди пациентов старше 80 лет и отсутствие влияния на такие показатели, как уровни калия, мочевой кислоты, глюкозы и креатинина в сыворотке крови [19]. Высокая антигипертензивная эффективность периндоприла аргинина в сочетании с индапамидом доказана в отечественном клиническом исследовании СТРАТЕГИЯ А [8]. Входящие в состав фиксированной комбинации ингибитор АПФ периндоприл и тиазидный диуретик зарекомендовали себя как метаболически нейтральные препараты. Кроме того, высокая степень липофильности периндоприла и индапамида определяет способность этих препаратов проникать в адипоцит, что делает их незаменимыми при лечении АГ у пациентов с МС.

В настоящее время активно обсуждаются эффекты фармакологического воздействия на артериальную жесткость и ЦАД. Наиболее многочисленные и убедительные факты, подтверждающие способность

уменьшать жесткость артерий, получены для ингибиторов АПФ, прежде всего периндоприла. Доказана его способность улучшать показатели жесткости и отраженной волны в составе комбинаций с амлодипином [16, 20] и индапамидом [15, 21]. В работе Недогоды С.В. и соавт. представлены первые сведения о способности периндоприла аргинина снижать СПВ и ЦАД. Исследования X-CELLENT, NYVET, метаанализ, проведенный Bargout J. и соавт., и другие исследования демонстрируют хороший антигипертензивный эффект индапамида в качестве монотерапии, сравнимый и даже превосходящий эффекты некоторых препаратов других классов антигипертензивных средств [19].

В нашем исследовании отмечается высокая антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида (Нолипрел А, форте, би-форте) с достижением целевого уровня периферического АД у 100% пациентов. Целевых уровней ЦСАД достигли 82% пациента, ЦДАД – 64 %, а одновременного снижения ЦСАД и ЦДАД до целевых значений – 54%. Отмечено статистически значимое снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД, ДАД, ПАД, ЦСАД, ЦДАД и ЦПАД. При этом эпизоды гипотонии наблюдались у 3 пациентов в дневное время не более 0,5% за сутки без клинических проявлений. Отмечалась хорошая переносимость препарата. Полученные данные согласуются с ранее проведенными плацебо-контролируемыми исследованиями. В исследовании SAFÉ-ASCOT описано более выраженное снижение центрального САД и ПАД на фоне терапии комбинацией периндоприл/амлодипин по сравнению с пациентами, получавшими атенолол/бендрофлуметизид при одинаковом снижении периферического АД [21]. Преимущества комбинации периндоприл/аргинин также продемонстрирована в исследованиях EXPLORE, J-CORE, ADVANCE [22–24].

Исследование IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Study) показало, что

подъем утреннего давления является фактором риска кардиоваскулярных событий независимо от АД в течение суток или падения АД в ночное время. Периндоприл и индапамид обеспечивают адекватный 24-часовой контроль АД, что отражено в нашем исследовании. Так, скорость утреннего подъема САД и ДАД на фоне 16-недельной терапии снизилась с 22 (13; 39) до 12(8; 20) и с 14 (9; 40) до 9 (7; 15) мм рт.ст./ч соответственно.

Прямое влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида на СПВ в аорте оказалось не столь очевидным, что, вероятно, связано с небольшой длительностью исследования. По окончании четырехмесячной терапии нолипрелом отмечалось статистически значимое снижение СПВ в среднем на 0,7 м/с. Наши результаты сопоставимы с результатами исследования REASON, где под влиянием приема нолипрела падение СПВ было незначительным (в среднем на 0,8 м/с) [24]. В исследовании SAFÉ-ASCOT отсутствуют различия в СПВ в исследуемых группах на фоне использования разных режимов терапии [20]. В ряде работ, напротив, получены убедительные доказательства снижения СПВ на фоне приема периндоприла и индапамида [9, 15, 21, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные нашего исследования подтверждают высокую антигипертензивную эффективность приема в течение 16 нед фиксированной комбинации периндоприла аргинина/индапамида (САД, ДАД и ПАД уменьшились на 24,7, 8 и 7 мм рт.ст. соответственно, ЦСАД, ЦДАД и ЦПАД – на 13,7, 8,5 и 5,3 мм рт.ст. соответственно). Снижение скорости утреннего подъема САД и ДАД у обследуемых больных способствует минимизации риска развития сердечно-сосудистых событий.

Отмечается статистически значимое улучшение упруго-эластических свойств магистральных артерий – СПВ в аорте PWV_{ao} снизилась в среднем на 0,7 м/с, индекс ригидности ASI стал меньше на 17 мм рт.ст., а время отраженной волны RWTT увеличилось на 6 мс.

Учитывая существенную антигипертензивную эффективность в отношении как периферического АД, так и ЦАД, не сопровождающуюся эпизодами гипотонии, положительное влияние на упруго-эластические свойства артерий, метаболическую нейтральность и хорошую переносимость, фиксированная комбинация периндоприла аргинина и индапамида может быть назначена широкому кругу больных с АГ, в том числе с МС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ – РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4-14. [Boyctsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. Arterial hypertension among persons 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;4:4-14.]
2. Подзолков В.И., Брагина А.Е. Стратегия использования индапамида ретард в профилактике синдрома раннего старения сосудов. Кардиология. 2015;55:11-106-112. [Podzolkov V.I., Bragina A.E. The strategy of using indapamide retard in the prevention of the syndrome of early vascular aging. Cardiology. 2015;55:11-106-112.]
3. Liao J., Farmer J. Arterial Stiffness as a Risk Factor for Coronary Artery Disease. J. Curr. Atheroscler. Rep. 2014;16:387.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;6: приложение 2. [Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH), All-Russian Scientific Society of Cardiology (ARSSC). Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (third revision). Cardiovascular therapy and prevention. 2010;6: Appendix 2.]
5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 European Society of Hypertension-European of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2013;31(7):1281-1357.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Издание второе, переработанное и дополненное. Учебник для вузов. Гэотар Медиа, 2013. 400 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. The second edition, revised and supplemented. Textbook for high schools. Geotard Media, 2013. 400 s.]
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в XXI веке: Достижения, проблемы, перспективы. 2-е изд. доп. перераб. М.: Бионика Медиа, 2015. 364 с. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Arterial hypertension in the XXI century: Achievements, problems, prospects. 2nd ed. add. Pererab. M: Bionika Media, 2015. 364 p.]
8. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (ПоСсийская программа по оценке эффективности нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) – на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. Системные гипертонии. 2010;4:41-8. [Chazova I.E., Ratova L.G., Martynyuk T.V. The first results of the Russian study STRATEGY A (the Russian program for assessing the efficacy of niliprol and Forte in patients with high-risk arterial hypertension and insufficient control of arterial pressure) is on the way to optimizing antihypertensive therapy in high-risk hypertension patients. Systemic hypertension. 2010;4:41-8.]

9. Mourad J.J., Lameira D., Gullauesseasu P.J. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008;4(2):443-51.
10. ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet. Med.* 2005;22:882-8.
11. The PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.
12. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253-9.
13. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Ефремушкина А.А., Викторова И.А., Филимонов С.Н., Богатырев В.Г. Комбинированная монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА. *Consilium Medicum.* 2014;16(10):17-22. [Trukhan D.I., Pavlova T.V., Efremushkina A.A., Viktorova I.A., Filimonov S.N., Bogatyrev V.G. Combined monotherapy of arterial hypertension within the program PERSPECTIVE. *Consilium Medicum.* 2014;16(10):17-22.]
14. Семенкин А.А., Новиков А.И., Нечаева Г.И., Живилова Л.А., Фисун Н.И., Притыкина Т.В., Назаров А.Г. Эндотелиальный и метаболические эффекты периндоприла у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014;7:31- 5. [Semenkin A.A., Novikov A.I., Nechaeva G.I., Zhivilova L.A., Fisun N.I., Pritykina T.V., Nazarov A.G. Endothelial and metabolic effects of perindopril in patients with essential arterial hypertension. *Cardiology.* 2014;7:31-5.]
15. Протасов К.В., Синкевич Д.А., Решина И.В., Жижко Н.В., Логовикова С.И., Голубева А.В. Сосудистые эффекты фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2012;9:8-13. [Protasov K.V., Sinkevich D.A., Reshina I.V., Zhizhko N.V., Logovikova S.I., Golubeva A.V. Vascular effects of a fixed combination of perindopril arginine and indapamide in patients with arterial hypertension. *Arterial hypertension.* 2012;9:8-13.]
16. Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Юдина Ю.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. *Артериальная гипертензия.* 2017;57(3):31-8. [Nedogoda S.V., Konradi A.O., Zvartau N.E., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Yudina Yu.S., Smirnova V.O., Khripaeva V.Yu., Palashkin R.V. Optimization of blood pressure control and angioprotection with a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and a high speed pulse wave. *Arterial hypertension.* 2017;57(3):31-8.]
17. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Данилов Н.М., Чихладзе Н.М., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. 2013. 64 с. [Chazova I.E., Oschepkova E.V., Rogoza A.N., Danilov N.M., Chikhladze N.M., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Clinical recommendations.* 2013. 64 p.]
18. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И. Проект рекомендаций экспертов российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Третий пересмотр. 2013. 130 с. [Mychka V.B., Vertkin A.L., Vardaev L.I. The draft recommendations of experts of the Russian Cardiology Society for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Third revision. 2013. 130 p.]
19. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., Stoyanovsky V., Antikainen R.L., Nikitin Y., Anderson C., Belhani A., Forette F., Rajkumar C., Thijs L., Banya W., Bulpitt C.J. HYVET Study Group Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:1887-98.
20. Williams B., Lacy P.C., Thom S.M., Cruickshank K., Stanton A., Collier D., Hughes A.D., Thurston H., O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation.* 2006;113:1213-25.
21. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2017;57(2):5-11. [Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Khripaeva V.Yu., Palashkin R.V. Optimization of blood pressure control, organ-protection and metabolic disorders with a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with hypertension. *Cardiology.* 2017;57(2):5-11.]
22. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension.* 2010;55:1314-22.
23. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
24. De Luca N., Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.F., Safar M.E. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J. Hypertension.* 2004;8:1623-30.

Поступила/Received: 18.12.2017

Принята в печать/Accepted: 25.01.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ляйсан Альбертовна Андреева, участковый терапевт ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ. Адрес: 119002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. Аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 109386, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1. Тел.: (495) 620-81-01. E-mail: arfelia_marnessa@mail.ru

Людмила Александровна Панченкова, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 109386, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1

Анатолий Иванович Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов. Адрес: 109386, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1

Екатерина Анатольевна Трошина, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, врач высшей квалификационной категории, главный научный сотрудник Эндокринологического центра РАМН. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Хадижат Ахмедовна Хамидова, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 109386, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1

Елизавета Эдуардовна Казанцева, к.м.н., зав. эндокринологическим отделением, врач-эндокринолог НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД». Адрес: 109386, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1

Людмила Аркадьевна Медведева, врач-эндокринолог НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД». Адрес: 109386, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1

Галина Григорьевна Карнута, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт высшей квалификационной категории зав. гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД». Адрес: 109386, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1

Татьяна Евгеньевна Юркова, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, врач-терапевт НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД». Адрес: 109386, г. Москва, ул. Ставропольская, д. 23, корп. 1

ABOUT THE AUTHORS:

Lyaysan A. Andreeva, therapist FGBU "Polyclinic № 1" UD of the President of the Russian Federation, 119002, Moscow, per. Sivtsev Vrazhek, 26/28; The post-graduate student of the Department of Hospital Therapy No. 1 of MGMSU. A.I. Evdokimova; 109386, Moscow, Stavropol ul., Domovl. 23, building. 1. Tel.: +74956208101. E-mail: arfelia_marnessa@mail.ru

Lyudmila A. Panchenkova, MD, professor of the Department of Hospital Therapy № 1 MGMSU. A.I. Evdokimova; 109386, Moscow, Stavropol ul., Domovl. 23, building. 1

Anatoly I. Martynov, academician of the Russian Academy of Medical Sciences, MD, professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of MGMSU, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Laureate of the USSR Government Prize, Member of the Presidium of the All-Russian Scientific Society of Cardiology, Chief Specialist of the Medical Center of the Presidential Administration The Russian Federation; 109386, Moscow, Stavropol ul., Domovl. 23, building. 1

Ekaterina A. Troshina, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, doctor of the highest qualification category, chief research officer of the Endocrinology Research Center of RAMS. 117036, Moscow, Dmitriya Ylyanova str. 11

Khadizhat A. Khamidova, Ph.D., assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1 of Moscow State Medical University. A.I. Evdokimova; 109386, Moscow, Stavropol str., Domovl. 23, building. 1

Elizaveta E. Kazantseva, MD, head of the endocrinology department, endocrinologist of the Road Clinical Hospital. N.A. Semashko at the metro station Lublino RZD; 109386, Moscow, Stavropol str., Domovl. 23, building. 1

Lyudmila A. Medvedeva, an endocrinologist of the Road Clinical Hospital. N.A. Semashko at the metro station Lublino RZD; 109386, Moscow, Stavropol str., Domovl. 23, building. 1

Galina G. Karnuta, MD, head of the gastroenterology department, a gastroenterologist, a physician-therapist of the highest qualification category of the Road Clinical Hospital. N.A. Semashko at the metro station Lublino RZD; 109386, Moscow, Stavropol str., Domovl. 23, building. 1

Tatyana E. Yurkova, Ph.D., assistant of the Department of Hospital Therapy № 1 MGMSU. A.I. Evdokimova, Road Clinical Hospital. N.A. Semashko at the metro station Lublino RZD; 109386, Moscow, Stavropol str., Domovl. 23, building. 1

© Л.Н. Ясницкий, А.А. Думлер, Ф.М. Черепанов, 2018

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОЯВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОПТИМИЗАЦИИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ*

Л.Н. ЯСНИЦКИЙ¹, А.А. ДУМЛЕР², Ф.М. ЧЕРЕПАНОВ³

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет, кафедра прикладной математики и информатики

² Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, кафедра пропедевтики внутренних болезней № 1

³ Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, кафедра прикладной информатики



Статья посвящена методологическим вопросам применения нейросетевых технологий в области превентивной медицины. На примере заболеваний сердечно-сосудистой системы показано, что нейросетевое математическое моделирование позволяет не только ставить диагнозы заболеваний, но и на количественном уровне прогнозировать их появление и развитие в будущие периоды жизни, а также подбирать оптимальную стратегию профилактики и лечения с учетом индивидуальных параметров пациента. Сделан вывод о том, что рекомендации по профилактике и лечению кардиологических больных следует давать строго индивидуально с учетом физиологических особенностей организма пациентов. Если для одних пациентов такие рекомендации, как «отказаться от курения», «ограничить употребление сладкого», «принимать препараты, снижающие артериальное давление» и т.д., действительно полезны, то другим больным они могут причинить вред. Выявить таких нестандартных пациентов и избежать ошибочных рекомендаций можно с помощью предлагаемой интеллектуальной системы. Демонстрационный прототип диагностико-прогностической системы выложен в разделе «Проекты» на сайте www.PermAi.ru.

Ключевые слова: диагностика, прогнозирование, профилактика, нейронная сеть, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ясницкий Л.Н., Думлер А.А., Черепанов Ф.М. Новые возможности применения методов искусственного интеллекта для моделирования появления и развития заболеваний и оптимизации их профилактики и лечения. Терапия. 2018; 1(19):109–118

NEW POSSIBILITIES OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE METHOD APPLICATIONS FOR TO SIMULATE THE OCCURRENCE AND DEVELOPMENT OF DISEASES AND OPTIMIZE THEIR PREVENTION AND TREATMENT

L.N. YASNITSKY¹, A.A. DUMLER², F.M. CHEREPANOV³

¹ Perm state national research university, the Department of applied mathematics and informatics

² E.A. Vagner Perm state medical university, the Department of propadaetics of internal diseases № 1

³ Perm state humanitarian teachers training university, the Department of application informatics

*Работа выполнена при поддержке РФФИ: грант № 16-01-00164.

Авторы выражают благодарность академику А.И. Мартынову за моральную поддержку, ценные советы и рекомендации.

This article is devoted to the methodological issues of the application of artificial intelligence techniques in preventive medicine. We showed a specific example of the neural network application allows not only to diagnose cardiovascular diseases, but also on a quantitative basis to predict their emergence and development in future periods of life. This allows you to select the optimal strategy for the prevention and treatment of patients based on their individual parameters. The article concluded: recommendations for the prevention and treatment of cardiac patients should be given strictly individually, taking into account physiological peculiarities of the organism of patients. If for some patients it is useful to give up Smoking, limit the consumption of sweets, take drugs, reduce blood pressure, etc., for other patients, these recommendations may cause harm. Our intelligent system helps to identify such non-standard patients and to avoid incorrect recommendations. The prototype of the proposed system laid out in the «Projects» section on the website www.PermAi.ru.

Key words: diagnosis, prediction, prevention, neural network, diseases of the cardiovascular system.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Yasnitsky L.N., Dumler A.A., Cherepanov F.M. New possibilities of artificial intelligence method applications for to simulate the occurrence and development of diseases and optimize their prevention and treatment. *Therapy*. 2018; 1(19): 109–118

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, первые попытки применения методов искусственного интеллекта в области медицины были предприняты более 700 лет назад испанским ученым и богословом Раймундом Луллием. Им была создана первая в мире экспертная система в виде механического устройства, позволяющая ставить диагнозы некоторых заболеваний и давать рекомендации по их лечению.

В середине прошлого столетия благодаря основополагающим работам У. Мак-Каллока, У. Питтса, Ф. Розенблатта появилась новая стратегия создания интеллектуальных систем – нейросетевые технологии. Новая стратегия отличалась тем, что знания заносились в создаваемую интеллектуальную систему не самим разработчиком, а приобретались автоматически в процессе обучения на примерах поведения моделируемой предметной области. В результате открылась возможность занесения в интеллектуальную систему знаний, которые разработчикам системы неизвестны. Последнее обстоятельство оказалось особенно важным для такой научной области, как медицина, в которой много белых пятен, а известные знания плохо поддаются формализации.

В настоящее время наблюдается лавинообразный рост публикаций, посвященных применению нейронных сетей (НС) в медицине. Их основное преимущество заключается в том, что НС извлекают знания непосредственно из жизненного опыта, который богаче теоретического, поэтому нейросетевые диагнозы нередко оказываются более точными, чем поставленные врачами.

Публикуются солидные обзоры [1–4], посвященные перечислению успехов, анализу возможностей и перспектив применения НС в медицине. Хорошие результаты показали модели искусственных НС для диагностики сахарного диабета (СД) [5, 6], психиче-

ских расстройств [7], рака предстательной железы [8], рака поджелудочной железы [9], рака легких [10], рака молочной железы [2, 3], лейкемии [11], гепатита В [12], инсульта [13], заболеваний почек [14, 15], болезней Паркинсона [16] и Хантингтона [17], для распознавания патологий в кровеносных сосудах [18], диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы [14, 19–23].

Во многих из этих работ, например [22] нейросетевые диагностические системы, рекомендуются для поддержки клинических решений врача, в [10] – в качестве инструмента доклинической диагностики. В [15] отмечается, что нейросетевые системы позволяют сократить время, необходимое для диагностики, в [12] указывается, что применение НС позволяет оптимизировать диагностический процесс и избежать ошибочных диагнозов. В [1] также говорится о том, что НС помогают избежать ошибочных диагнозов, однако утверждается, что они должны рассматриваться только как инструмент для облегчения окончательного решения, за которое отвечает врач. В [9] отмечаются преимущества нейросетевой диагностики по сравнению с ручной диагностикой. В [13] предлагается с помощью НС создавать мобильные приложения, мониторирующие состояние организма пациента, в частности, диагностировать инсульты, происходящие во время сна.

Следует отметить, что во многих упомянутых публикациях, помимо термина «диагностика», иногда используется термин «прогноз», понимаемый, однако, только в узком смысле этого слова – как «исход заболевания» (тот же диагноз), а не процесс, развивающийся во времени. Так, в работе [24] сообщается о применении НС для прогнозирования риска возникновения остеопороза, в работе [25] – для прогнозирования выживаемости при трансплантации печени. Авторы работы [4] призывают исследователей применять методы искусственного интеллекта не только для диагностики, но и для оптимизации курсов лечения

пациентов, не объясняя, однако, как это нужно делать, и не приводя примеров такой оптимизации. В работе [22] сообщается о разработке НС, прогнозирующей острый инфаркт миокарда в течение двух недель у пациентов с болью в груди, у которых на ЭКГ признаки инфаркта отсутствуют. В статье [26] сообщается о прогнозировании возможности развития у пациентов в будущем таких патологий, как депрессия, метаболический синдром, инфаркта миокарда, в том числе с зубцом Q, остеопороз. При этом не уточняются сроки наступления «будущего» и как на это «будущее» можно влиять.

По-видимому, впервые возможности НС для прогнозирования развития заболеваний во времени на количественном уровне, а также для подбора оптимальных курсов лечения и образа жизни пациентов, снижающих риски заболеваний, были показаны в ранних публикациях авторов настоящей статьи [27, 28]. Представляемые ниже результаты являются продолжением этих исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как следует из приведенного анализа литературных источников, НС уже достаточно широко применяются для диагностики различного рода заболеваний. Однако наш собственный опыт применения нейросетевых технологий в промышленности, экономике, политологии, социологии, экологии, психологии, криминалистике, педагогике и других областях [29, 30] (www.PermAi.ru), а также богатейший опыт других исследователей в других научных сферах убедительно показывает, что возможности НС гораздо шире. Дело в том, что после обучения и тестирования НС становится математической моделью изучаемого объекта, в случае медицины — математической моделью (ММ) человека с его физиологическими особенностями и заболеваниями. Это значит, что над ММ изучаемого объекта (человек) можно ставить виртуальные компьютерные эксперименты точно так же, как это делается во многих других дисциплинах. В пределах математической погрешности ММ ведет себя так же, как вел бы себя сам моделируемый объект, т.е. человек. Поэтому НС, как и классические ММ, можно использовать для исследования закономерностей моделируемых объектов. Например, изменяя какой-либо один или несколько входных параметров (возраст, вес, привычки и др.), можно наблюдать за поведением выходных параметров — степенью развития заболеваний человека.

В технических дисциплинах этот метод исследования ММ называется «метод замораживания», поскольку все остальные входные параметры, характеризующие изучаемый объект, в процессе компьютерного эксперимента остаются неизменными. Вообще, метод математического моделирования в его классическом виде уже давно и плодотворно применяется во многих научных отраслях. Например, все мы знаем, что такое

ядерная зима — это глобальное похолодание, вызванное серией ядерных взрывов, в результате чего все живое на Земле погибнет. Есть мнение, что именно перспектива ядерной зимы удерживает политиков от развязывания новой мировой войны.

А ведь ядерную зиму никто и никогда не видел!

Ядерная зима — это всего лишь результат виртуальных экспериментов [31], выполненных математиками на ММ. Это результат так называемого сценарного прогнозирования — прогноз того, что будет, если поменять какой-либо один или нескольких входных параметров ММ. Получается, что земная цивилизация до сих пор существует благодаря этим сценарным прогнозам.

Сегодня ни один достаточно сложный технический объект не создается без того, чтобы над его ММ не выполнили виртуальные компьютерные эксперименты. Именно благодаря таким экспериментам ученые и инженеры точно знают, сколько прослужит создаваемый ими объект, какие у него появятся неисправности, как он поведет себя в сложных изменяющихся условиях и что надо делать, чтобы избежать неприятностей.

Ни одному физическому объекту не придет в голову ставить эксперименты на атомной бомбе, ядерном реакторе, космическом аппарате, подводной лодке. Эти эксперименты он будет выполнять на ММ, в крайнем случае на физических моделях, т.е. на уменьшенных и упрощенных копиях натурального объекта. Кстати, метод экспериментирования на физических моделях (метод физического моделирования) широко применялся в XIX в. Начиная же с конца XX в. метод физического моделирования почти полностью был вытеснен более прогрессивным методом математического компьютерного моделирования. (В медицине аналогом метода физического моделирования является проверка действия лекарственных препаратов на животных.)

Врачи же вместо того, чтобы виртуально, на ММ пациента, посмотреть, к чему приведет назначаемый ими курс лечения, ставят эксперименты непосредственно на натурном объекте, т.е. на человеке. Они назначают пациенту лекарственные препараты, наблюдают его в течение определенного времени и, если это не поможет, назначают другие препараты. Но представители технических дисциплин применяли метод натурального экспериментирования еще до начала XIX в., и теперь его использование является редким анахронизмом. Поэтому мы вправе говорить о том, что методологическая база медицинской науки отстала от технических дисциплин более чем на сто лет.

Можно попытаться объяснить это отставание тем, что метод математического моделирования в его классическом виде, т.е. основанный на решении краевых задач математической физики, долгое время был недоступен для применения в области медицинских наук ввиду исключительной сложности самого объекта моделирования — человека. Однако новые нейросетевые технологии позволяют преодолеть этот барьер, не

прибегая к решению краевых задач. Они позволяют строить нейросетевые ММ пациентов, основываясь на одних только статистических данных, и выполнять над моделями компьютерные эксперименты: виртуально менять образ жизни больного, пробовать различные курсы лечения, подбирать лекарственные препараты, наблюдая на экране компьютера, к чему это приведет в ближайшей и в отдаленной перспективе, т.е. выполнять сценарное прогнозирование.

Следует, однако, заметить, что сценарное прогнозирование методом замораживания входных параметров имеет определенные проблемы. Дело в том, что в действительности, особенно это относится к медицине, входные параметры моделируемого объекта имеют между собой сложные корреляционные взаимосвязи, и при изменении одного из входных параметров другие параметры тоже должны быть изменены согласно этим зависимостям. Например, с возрастом появляются новые симптомы, изменения на электрокардиограмме, эхокардиограмме, в биохимических анализах и т.д. Но такие зависимости, как правило, заранее неизвестны.

В связи с этим в работах [27, 28] авторами настоящей статьи был предложен способ идеологического объединения возможностей двух технологий искусственного интеллекта: НС и экспертных систем. Был предложен оригинальный алгоритм, позволяющий корректировать результаты нейросетевых сценарных прогнозов развития ишемической болезни сердца (ИБС) с помощью знаний, заложенных в шкалу SCORE.

Недостаток предложенного в [27, 28] алгоритма состоит в том, что в общем случае он не может быть применен к другим нозологическим единицам, так как шкала SCORE разработана и верифицирована только для ИБС.

Другой вариант решения указанной проблемы видится в применении метода скользящих окон [29], однако применение этого метода связано с большими трудозатратами и тоже имеет ряд недостатков.

В настоящей работе предлагается новый вариант создания нейросетевых ММ, предназначенных для сценарного прогнозирования более широкого круга заболеваний. Суть этого варианта состоит в том, что мы стремимся использовать по возможности малое количество некоррелированных между собой входных параметров, оставляя многие другие входные параметры за кадром. Например, при разработке нейросетевой системы диагностики и прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний мы принципиально отказываемся от использования таких важных для постановки диагнозов данных, как результаты биохимического анализа, электрокардиографии, коронарографии, а также многих специфических методов верификации заболеваний. Вместо этого мы вводим максимально возможное количество параметров, характеризующих организм пациента: пол, возраст, цвет глаз, цвет волос, группу крови, наличие поперечной складки на мочке уха, место и время рождения,

генетические параметры, наследственность и др. Мы информируем НС о том, в какой среде живет пациент, как он питается, какой образ жизни ведет, о наличии у него братьев и сестер, его профессии, наличии вредных привычек, занятиях физкультурой и спортом, сообщаем сведения о ранее перенесенных заболеваниях, о наличии заболеваний у кровных родственников, а также сообщаем минимальное количество жалоб пациента. Иногда при умелом подборе входных параметров этих данных оказывается достаточно, чтобы обучить НС ставить диагнозы некоторых заболеваний с приемлемой степенью точности.

Еще раз обратим внимание, что в такие ММ в качестве входных параметров не входят данные многих специальных видов обследования, таких как эхо-, кардио-, коронарография, магниторезонансные и рентгенографические исследования и т.д. Не входят также многие жалобы пациента, имеющие высокую корреляцию с выставляемым диагнозом. Поэтому в последующих вычислительных экспериментах при применении метода замораживания на эти оставшиеся за кадром данные не накладывается ограничений, т.е. они не замораживаются. Таким образом, мы преодолеваем проблему метода замораживания – не нарушаем взаимосвязи между входными параметрами, влияющими на постановку диагноза пациента, и НС становятся пригодными для выполнения виртуальных компьютерных экспериментов сценарного прогнозирования.

Недостатком предлагаемого метода создания моделей является то, что им могут успешно пользоваться только исследователи, имеющие достаточный опыт нейросетевого моделирования и очень хорошо разбирающиеся в моделируемой предметной области. Причем даже в этом случае успех применения метода не всегда гарантирован и зависит от особенностей моделируемой предметной области.

С учетом вышесказанного нами была создана нейросетевая диагностико-прогностическая система, состоящая из комплекса НС, каждая из которых соответствовала различным нозологическим формам сердечно-сосудистых заболеваний и содержала 27 входных нейрона для ввода параметров, характеризующих общие сведения о пациенте, историю и образ его жизни, а также минимальное количество жалоб пациента. Для обучения нейронных сетей было использовано множество данных о 1000 пациентах Отделения неотложной кардиологии Городской клинической больницы № 4 г. Перми.

Генерация НС, их обучение, оптимизация и тестовые испытания осуществлялись в нейропакете [32] для каждой нозологической единицы по методике [29, 30]. Наилучшими оказались НС перцептронного типа с одним скрытым слоем, содержащим от одного до четырех сигмоидных нейронов.

После обучения НС были объединены пользовательским интерфейсом в единую нейросетевую диагностико-прогностическую систему. Пользовательский

интерфейс выполнен так, что результаты работы системы представляются графически в виде восьми столбцов, высота каждого из которых отражает степень развития соответствующей нозологической формы сердечно-сосудистого заболевания, как показано на рис. 1–10.

Проверка диагностико-прогностических свойств системы осуществлялась на тестовом множестве из 250 данных о пациентах, не вошедших в обучающее множество. Величина среднеквадратичной относительной ошибки тестирования составила для инфаркта миокарда 30% (что соответствовало чувствительности 81,4% и специфичности 90,0%), для стенокардии стабильной – 22%, для стенокардии нестабильной – 18%, для ИБС – 20%, для артериальной гипертензии – 12%, для аритмии и блокад сердца – 22%, для хронической сердечной недостаточности (ХСН) – 12%, для острой сердечной недостаточности (ОСН) – 35%.

Следует отметить, что точность постановки диагнозов можно было бы повысить за счет ввода дополнительных входных параметров, например, добавить данные кардио-, эхо- коронарографических исследований, текущие общий и биохимический анализ крови и т.д., как это делалось в наших ранних работах [27, 28]. Но тогда НС стали бы не пригодны для сценарного прогнозирования, так как эти дополнительные входные параметры пришлось бы замораживать, что противоречит действительности. Например, при виртуальном увеличении возраста обязательно должны изменяться показатели биохимического анализа крови, данные эхокардиографических исследований и пр.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Виртуальные компьютерные эксперименты выполнялись на ММ трех пациентов.

Пациент 1. Мужчина в возрасте 50 лет (родился 09.05.1967), рост 177 см, вес 80 кг, 2 группа крови, резус-фактор положительный, курит, физзарядкой не занимается, есть заболевания сердца у кровных родственников, гипертонической болезни (ГБ) нет, СД нет, нарушений мозгового кровообращения не было, ранее диагноз болезней сердца не ставился, кардиохирургических вмешательств не было, имеется тромбоз вен, болей в грудной клетке нет, жалуется на одышку при физическом напряжении, приступов удушья по ночам нет, сердцебиения бывают, ощущение перебоев в работе сердца нет, отеков конечностей и лица нет, на головокружения и головные боли не жалуется.

Пациент 2. Женщина в возрасте 39 лет (родилась 20.11.1977), рост 160 см, вес 60 кг, 1 группа крови, резус-фактор положительный, курит, физзарядкой не занимается, заболеваний сердца у кровных родственников нет, ГБ нет, СД нет, нарушений мозгового кровообращения не было, ранее диагноз болезней сердца не ставился, кардиохирургических вмешательств не было, варикозной болезни или тромбоза вен нет, болей в

грудной клетке нет, одышки нет, приступов удушья по ночам нет, сердцебиений нет, ощущения перебоев в работе сердца нет, имеются отеки лица, жалуется на частые головокружения и головную боль.

Пациент 3. Мужчина в возрасте 50 лет (родился 15.08.1966), рост 180 см, вес 75 кг, 4 группа крови, резус-фактор отрицательный, курит, физзарядкой не занимается, есть заболевания сердца у кровных родственников, ГБ нет, СД нет, нарушений мозгового кровообращения не было, ранее диагноз болезней сердца ставился, кардиохирургических вмешательств не было, имеется тромбоз вен, болей в грудной клетке нет, жалуется на одышку в покое, приступов удушья по ночам нет, сердцебиений нет, имеются ощущения перебоев в работе сердца, имеются отеки конечностей, жалуется на частые головокружения и головную боль.

После ввода параметров пациентов нейросетевая система поставила диагнозы, представленные в графической форме на рис. 1а пациенту 1, на рис. 1б пациенту 2, на рис. 1в пациенту 3.

Как видно из рисунка, у пациентов 1 и 2 система не выявила рисков сердечно-сосудистых заболеваний, тогда как у пациента 3 она поставила диагноз: аритмии и блокады сердца – 70%, ХСН – 100%, ОСН – 20%.

На рис. 2 в аналогичной форме приведены результаты сценарного прогнозирования развития заболеваний при условии, что возраст пациентов увеличился на 30 лет, а вес – на 20 кг. Все остальные параметры пациентов сохранены неизменными. Как видно из рисунка, у пациента 1 система прогнозировала появление риска аритмии и блокад сердца – 70% и риска ХСН – 100%. У пациента 2 риски сердечно-сосудистых заболеваний не обнаружилось, а у пациента 3 система прогнозировала появление риска аритмии и блокад сердца – 70%, риска ХСН – 100% и риска ОСН – 60%.

На рис. 3 приведены результаты сценарного прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний при условии, что, помимо увеличения возраста и веса, пациенты заболели СД. Как видно из рисунка, у пациента 1 заболевание СД стимулировало появление риска заболевания стабильной стенокардией на 98%, нестабильной стенокардией – на 91%, ИБС – 98%. Риски аритмии и блокады сердца, а также ХСН остались на прежнем высоком уровне – 70 и 100% соответственно. У пациента 2 СД не вызвал появления каких-либо рисков заболеваний сердечно-сосудистой системы, тогда как у пациента 3 СД привел к возрастанию риска ОСН до 75%.

На рис. 4 результаты прогнозирования отличаются тем, что у пациентов виртуально убрали диагноз СД, а вместо него добавили ГБ. Данный прогноз соответствует тому, что пациентам во время диагностики (30 лет назад) дали рекомендацию воздерживаться от сладкого, а за артериальным давлением они не следили. Как видно из рисунка, добавление ГБ вместо СД у пациента 1 картину сценарного прогнозирования не изменило, у пациента 2 добавился риск ХСН 26%, а у пациента 3 снизился риск ОСН с 75 до 30%.

Рис. 1. Степени развития заболеваний, диагностированные системой: а – пациенту 1, б – пациенту 2, в – пациенту 3.
Риски заболеваний: 1 – инфаркт миокарда, 2 – стенокардия стабильная, 3 – стенокардия нестабильная, 4 – ИБС, 5 – ГБ, 6 – аритмия и блокады сердца, 7 – ХСН, 8 – ОСН

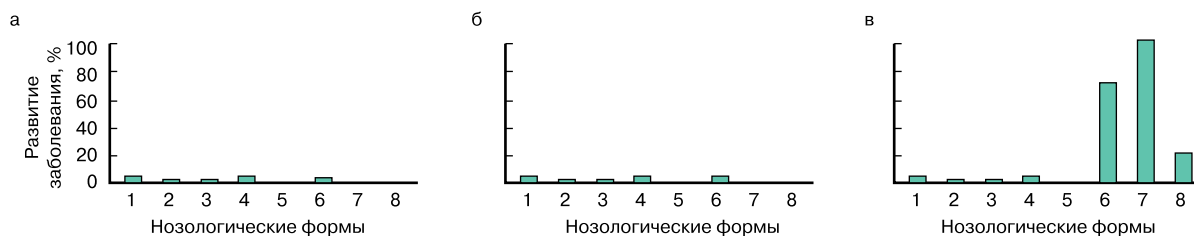


Рис. 2. Степени развития заболеваний, диагностированные системой, при увеличении возраста пациентов на 30 лет, а веса на 20 кг

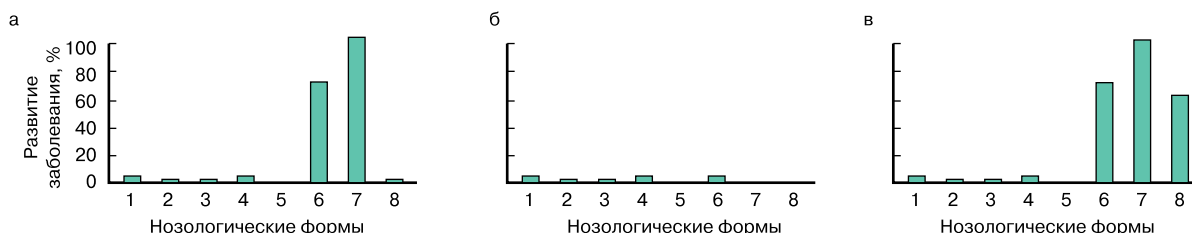


Рис. 3. Степени развития заболеваний, диагностированные системой, при условии, что, помимо увеличения возраста и веса, пациенты приобрели сахарный диабет (СД)

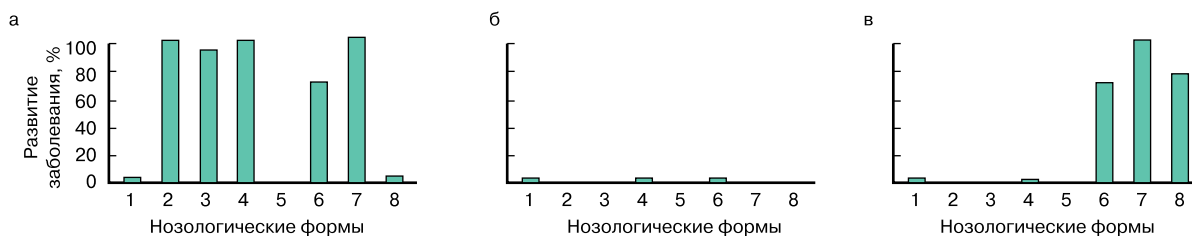
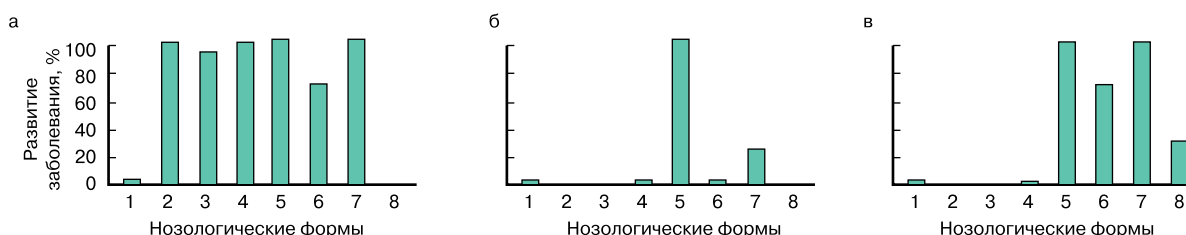


Рис. 4. Степени развития заболеваний, диагностированные системой, при условии, что, помимо увеличения возраста и веса, пациенты приобрели вместо СД гипертоническую болезнь (ГБ)



На рис. 5 результаты сценарного прогнозирования отличаются тем, как если бы, помимо всего прочего, пациенты все эти годы (30 лет) регулярно занимались физзарядкой или легким спортом. Как видно из рисунка, в этом случае у пациента 1 риск стабильной стенокардии упал бы с 98 до 2%, риск нестабильной стенокардии остался бы на прежнем уровне, риск ИБС снизился бы с 98 до 91%, а риск аритмии и блокад сердца – с 70 до 4%. У пациента 2 риск ХСН снизился бы с 26% до нуля, а у пациента 3 риск ОСН снизился бы с 30 до 8%.

На рис. 6 представлены результаты сценарного прогнозирования в случае предположения, что пациенты по-прежнему не занимались физзарядкой, но бросили курить. В этом случае у пациента 1 упали бы до нуля риски обеих стенокардий и ИБС, однако риск аритмии и блокад сердца сохранился бы на уровне 70%, как на рис. 4. У пациента 2 картина сценарного прогнозирования сохранилась бы, как и на рис. 5, т.е. для него решение бросить курить или вместо этого заняться физкультурой одинаково положительно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы, а именно

Рис. 5. Степени развития заболеваний, диагностированные системой, при условии, что все 30 лет пациенты регулярно занимались физзарядкой или легким спортом

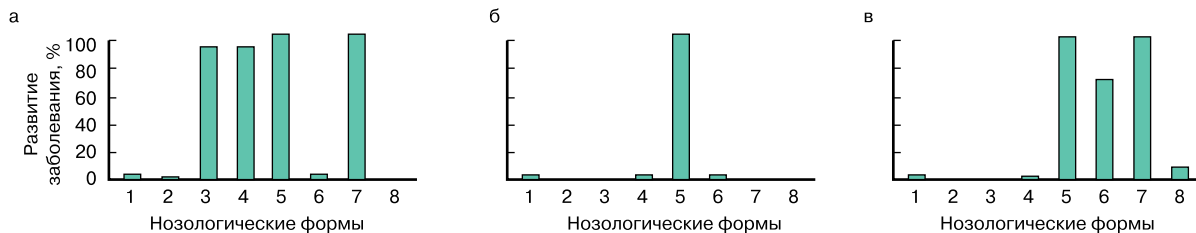


Рис. 6. Степени развития заболеваний, диагностированные системой, при условии, что пациенты на протяжении 30 лет не занимались физзарядкой, но бросили курить

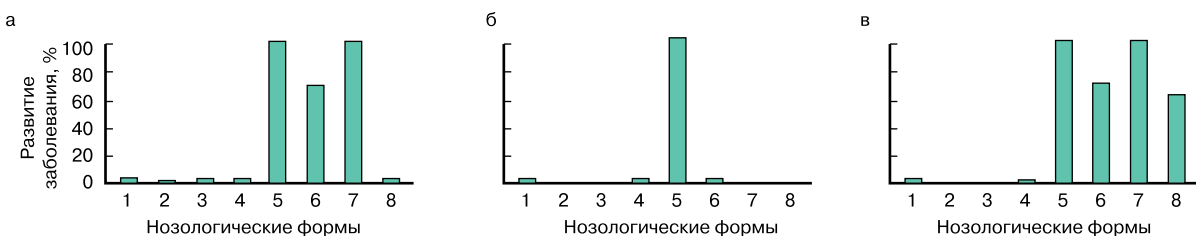
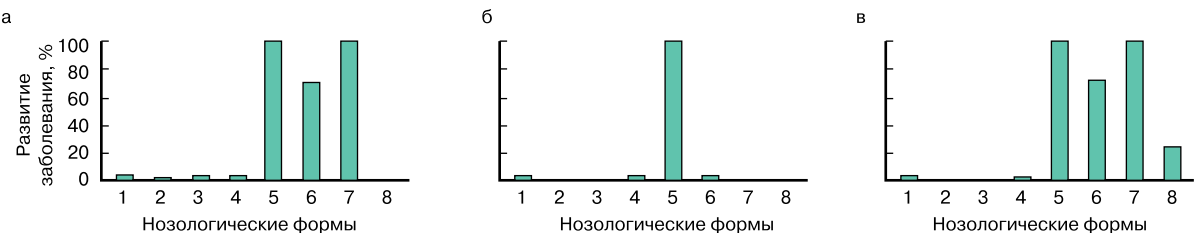


Рис. 7. Степени развития заболеваний, диагностированные системой, при условии, что пациенты на протяжении 30 лет физзарядкой и бросили курить



риска ХСН в обоих вариантах поведения пациента удалось бы избежать. Для пациента 3 отказ от курения приведет к возрастанию ОСН с 8 до 63%. Такому пациенту бросать курить не рекомендуется. По-видимому, привычка курения позволяет ему нивелировать получаемые стрессы, что положительно сказывается на состоянии его сердечно-сосудистой системы, в частности, на предрасположенности к ОСН.

Результаты, представленные на рис. 7, получены при предположении, что регулярной физзарядкой пациенты все-таки занимались (притом что они бросили курить). В этом случае прогнозные диагнозы первых двух пациентов не изменились, а пациенту 3 удалось снизить риск ОСН с 63 до 22%. Напомним, что когда пациент 3 занимался физзарядкой и при этом еще и курил, то прогноз риска ОСН составил всего 8% (см. рис. 5). Отсюда следует вывод, что для минимизации риска ОСН этому пациенту полезно заниматься физзарядкой и при этом не бросать курить.

На рис. 8 представлены результаты сценарного прогнозирования в предположении, что пациенты сбавили свой вес на 20 кг, т.е. вернулись к своему первоначаль-

альному весу, который у них был 30 лет назад. В этом случае риск аритмии и блокад сердца пациента 1 с 70% упал бы до 4%, риски сердечно-сосудистых заболеваний пациента 2 остались бы прежними, а риск ОСН у пациента 3 снизился бы с 22 до 10%.

На рис. 9 представлены результаты сценарного прогнозирования при предположении, что пациенты поддерживали бы в норме артериальное давление. Как видно из рисунка, это позволило бы пациенту 1 снизить риск ХСН с 100% до нуля. Показатели здоровья пациента 2 остались бы без изменений, а пациент 3, наоборот, повысил бы риск ОСН с 10 до 25%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье рассмотрена возможность создания нейросетевых медицинских систем, позволяющих, помимо диагностики, выполнять долгосрочные прогнозы развития заболеваний, а также прогнозировать возникновение новых заболеваний в будущие периоды жизни пациента. Такие возможности позволяют подбирать оптимальный образ жизни пациентов, а также способы профилактики и курсы лечения заболеваний.

Рис. 8. Степени развития заболеваний, диагностированные системой, при условии, что через 30 лет пациенты сбавили бы свой вес на 20 кг, т.е. вернулись бы к своему первоначальному весу

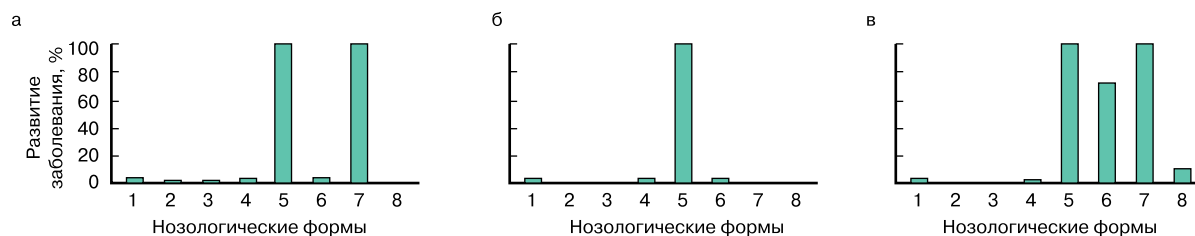
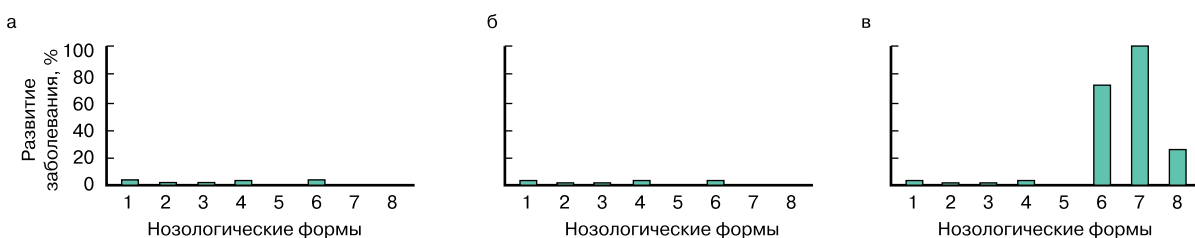


Рис. 9. Степени развития заболеваний, диагностированные системой, при условии, что в течение 30 лет пациенты поддерживали бы свое артериальное давление в норме



Приведенные в статье результаты виртуальных компьютерных экспериментов в большинстве случаев не противоречат здравому смыслу опытного врача-диагноста. Однако встречаются и исключения. Так, рекомендация о прекращении курения пациенту 3 может привести к возрастанию риска ОСН, о чем свидетельствуют данные рис. 6в. Не всегда полезно поддерживать в норме артериальное давление, так как это тоже может привести к возрастанию риска ОСН, что следует из рис. 9в.

В целом результаты компьютерного моделирования подтвердили ранее полученный методом математического моделирования вывод [27, 28] о том, что рекомендации по профилактике и лечению кардиологических больных следует давать строго индивидуально с учетом физиологических особенностей организма пациентов. Если для одних паци-

ентов такие распространенные рекомендации, как «отказаться от курения», «ограничить употребление сладкого», «принимать препараты, снижающие артериальное давление», «регулярно заниматься физзарядкой» и т.д., действительно полезны, то другим пациентам они могут причинить вред. Выявить таких нестандартных пациентов и избежать ошибочных рекомендаций можно с помощью предлагаемой интеллектуальной системы.

Демонстрационный прототип интеллектуальной системы выложен в разделе «Проекты» на сайте Пермского отделения Научного совета РАН по методологии искусственного интеллекта www.PermAi.ru и может применяться для доклинической диагностики населения, поддержки врачебных решений, в качестве тренажера в медицинских вузах и центрах повышения квалификации и др.

ЛИТЕРАТУРА

- Amato F., López F., Peña-Méndez E.M., Vañhara P., Hampl A., Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. J. Appl. Biomed. 2013;11:47-58.
- Sandhu I.K., Nair M., Shukla H., Sandhu S.S. Artificial neural network: as emerging diagnostic tool for breast cancer. Int. J. Pharm. Biol. Sci. 2015;5(3):29-41.
- Narang S., Verma H.K., Sachdev U. A Review of Breast Cancer Detection using ART Model of Neural Networks. Int. J. Adv. Res. Computer Sci. Software Engineering. 2012;2(10):311-9.
- Awwalu J., Garba A.G., Ghazvini A., Atuah R. Artificial Intelligence in Personalized Medicine Application of AI Algorithms in Solving Personalized Medicine Problems. Int. J. Adv. Res. Computer Sci. Software Engineering. 2015;7(6):439-43.
- Мустафаев А.Г. Применение искусственных нейронных сетей для ранней диагностики заболевания сахарным диабетом. Кибернетика и программирование. 2016;2:1-7. [Mustafaev A.G. Use of artificial neural circuitries for early diagnostics of diabetes melitus manifestation. Cybernetics and programming. 2016;2:1-7.]
- Soltani Z., Jafarian A. A New Artificial Neural Networks Approach for Diagnosing Diabetes Disease Type II. Int. J. Adv. Computer Sci. Appl. 2016;7(6):89-95.
- Беребин М.А., Пашков С.В. Опыт применения искусственных нейронных сетей для целей дифференциальной диагностики и прогноза нарушений психической адаптации. Вестник Южно-Уральского государственного университета. 2006;14:41- 50. [Berebin

- M.A., Pashkov S.V. The experience of artificial neural circuitries use for differential diagnostics and prognosis of psychic adaptation disorders. *Bulletin of South Ural state university*. 2006;14:41-50.]
8. Kuo R.J., Huang M.H., Cheng W.C., Lin C.C., Wu Y.H. Application of a two-stage fuzzy neural network to a prostate cancer prognosis system. *Artif. Intell. Med.* 2015;63(2):119-33.
 9. Sanoob M.U., Madhu A., Ajesh K.R., Varghese S.M. Artificial neural network for diagnosis of pancreatic cancer. *Int. J. Cybernet. Inform.* 2016;5(2):40-9.
 10. Ganesan N., Venkatesh K., Rama M.A., Malathi Palani A. Application of Neural Networks in Diagnosing Cancer Disease Using Demographic Data. *Int. J. Computer Appl.* 2010;1(26):75-85.
 11. Afshar S., Abdolrahmani F., Tanha F.V., Seif M.Z., Taheri K. Recognition and prediction of leukemia with Artificial Neural Network. *Med. J. Islam. Rep. Iran.* 2011;25(1):35-9.
 12. Mahesh C., Suresh V.G., Babu M. Diagnosing Hepatitis B Using Artificial Neural Network Based Expert System. *Int. J. Engineering Innovat. Technol.* 2013;3(6):139-44.
 13. Pearce G., Wong J., Mirtskhulava L., Al-Majeed S., Bakuria K., Gulua N. Artificial Neural Network and Mobile Applications in Medical diagnosis. 17th UKSIM-AMSS International Conference on Modelling and Simulation. 2015. pp. 60-5.
 14. Kadhim Q. Artificial Neural Networks in Medical Diagnosis. *Int. J. Computer Sci.* 2011;8(2):150-5.
 15. Kumar K., Abhishek. Artificial Neural Networks for Diagnosis of Kidney Stones Disease. *Int. J. Inform. Technol. Computer Sci.* 2012;7:20-5.
 16. Gil D., Johnsson M. Diagnosing Parkinson by using artificial neural networks and support vector machines. *Glob. J. Computer Sci. Technol.* 2009;9(4):63-71.
 17. Singh M., Singh M., Singh P. Artificial Neural Network based classification of Neuro-Degenerative diseases using Gait features. *Int. J. Inform. Technol. Knowl. Manag.* 2013;7(1):27-30.
 18. Аравин О.И. Применение искусственных нейронных сетей для анализа патологий в кровеносных сосудах. *Российский журнал биомеханики*. 2011;15(3):45-51. [Aravin O.I. Application of artificial neural networks for the analysis of pathologies in the blood vessels. *Russi. J. Biomech.* 2011;15(3):45-51.]
 19. Sayad A.T., Halkarnikar P.P. Diagnosis of heart disease using neural network approach. *Int. J. Adv. Sci. Engineer. Technol.* 2014;2(3):88-92.
 20. Ajam N. Heart Diseases Diagnoses using Artificial Neural Network. *Network Complex Syst.* 2015;5(4):7-11.
 21. Olaniyi E.O., Oyedotun O.K. Heart Diseases Diagnosis Using Neural Networks Arbitration. *Int. J. Intell. Syst. Appl.* 2015;12:75-82.
 22. Kojuri J., Boostani R., Dehghani P., Nowroozipour F., Saki N. Prediction of acute myocardial infarction with artificial neural networks in patients with nondiagnostic electrocardiogram. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 2015;6(2):51-60.
 23. Хливненко Л.А., Васильев В.В., Пятакович Ф.А. Возможности решения медицинских диагностических задач с помощью проектирования обучающихся искусственных нейронных сетей. *Успехи современного естествознания*. 2010;12:75-9; URL: <https://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=15450> (дата обращения: 04.06.2017). [Glivenko, L.A., Vasiliev V.V., Pyatakovich F.A. The possibility of solving medical diagnostic tasks using the design of studying artificial neural networks. *Adv. Curr. Natural Sci.* 2010;12:75-9.]
 24. Shaikh A.B., Sarim M., Raffat S.K., Ahsan K., Nadeem A. and Siddiq M. Artificial Neural Network: A Tool for Diagnosing Osteoporosis. *Research. J. Recent Sci.* 2014;3(2):87-91.
 25. Raji C.G., Vinod Chandra S.S. Graft survival prediction in liver transplantation using artificial neural network models. *J. Computat. Sci.* 2016;16:72-8.
 26. Прохоренко И.О. Метод нейросетевого моделирования и его использование для прогнозирования развития соматической патологии у лиц старших возрастных групп // *Современные проблемы науки и образования*. 2013;1. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8411> (дата обращения: 11.07.2017). [Prokhorenko I.O. The Method of neural network modeling and its use to predict the development of somatic pathology in persons of older age groups // *Modern Problems of Science and Education*. 2013;1.]
 27. Ясницкий Л.Н., Думлер А.А., Богданов К.В., Полещук А.Н., Черепанов Ф.М., Макурина Т.В., Чугайнов С.В. Диагностика и прогнозирование течения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе нейронных сетей. *Медицинская техника*. 2013;3:42-4. [Yasnitsky L.N., Dumler A.A., Bogdanov K.V., Poleschuk A.N., Cherepanov F.M., Makurina T.V., Chugaynov S.V. Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Diseases on the Basis of Neural Networks. *Biomed. Engineering*. 2013;47(3):160-3].
 28. Yasnitsky L.N., Dumler A.A., Poleschuk A.N., Bogdanov C.V., Cherepanov F.M. Artificial Neural Networks for Obtaining New Medical Knowledge: Diagnostics and Prediction of Cardiovascular Disease Progression. *Biol. Med. (Aligarh)*. 2015;7(2):BM-095-15, 8 pages. (http://www.biomedonline.com/Articles/Vol7_2_2015/BM-095-15_Artificial-Neural-Networks-for-Obtaining-New-Medical-Knowledge-Diagnostics-and-Prediction-of-Cardiovascular-Disease-Progr.pdf)
 29. Ясницкий Л.Н., Бондарь В.В., Черепанов Ф.М. Пермская научная школа искусственного интеллекта и ее инновационные проекты. 2-е изд. М.; Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2008. 75 с. [Yasnitsky L.N., Bondar V.V., Cherepanov F.M. Perm scientific school of artificial intelligence and its innovative projects. 2-e Izd. M.; Izhevsk: Regular and chaotic dynamics, 2008. pp: 75.]
 30. Ясницкий Л.Н. Интеллектуальные системы: учебник. М.: Лаборатория знаний, 2016. 221 с. [Yasnitsky L.N. Intellectual systems: a textbook. Moscow.: Laboratoriya znaniy, 2016. pp: 221.]
 31. Александров В.В., Стенчиков Г.Л. Об одном вычислительном эксперименте, моделирующем последствия ядерной войны. *Вычислительная математика и математическая физика*. 1984;24(1):140-4. [Aleksandrov V.V., Stenichkov G.L. Numerical simulation of the climatic consequences of a nuclear war. *USSR Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 1984;24(1):140-4].
 32. Черепанов Ф.М., Ясницкий Л.Н. Нейросимулятор 5.0. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014618208. Заявка Роспатент № 2014614649. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 12 августа 2014г. [Cherepanov F.M., Yasnitskiy L.N. Neuro-simulator 5.0. Certificate of state registration of the computer program No. 2014618208. Rospatent Application No. 2014614649. Registered in the Register of Computer Programs on August 12, 2014].

Поступила/Received: 20.11.2017
Принята в печать/Accepted: 12.01.2018

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Леонид Нахимович Ясницкий, д.т.н., профессор, профессор кафедры прикладной математики и информатики Пермского государственного национального исследовательского университета. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15. Тел.: (342) 2-39-64-09. E-mail: yasn@psu.ru

Андрей Артурович Думлер, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. Тел.: (342) 265-97-25. E-mail: rector@psma.ru

Федор Михайлович Черепанов, старший преподаватель кафедры прикладной информатики Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 42. Тел.: (342) 219-07-22. E-mail: fe-c@pspu.ru

ABOUT THE AUTORS:

Leonid N. Yasnitsky, Full Professor. Department of applied mathematics and Informatics, Perm State University. Address: 614990, c. Perm, Bukireva Str., 15. Tel.: +3422396409. E-mail: yasn@psu.ru

Andrey A. Dumler, PhD of medical Sciences. Associate Professor. The Department of propedeutics of internal diseases No 1 of Perm State Medical University. Address: 614990, c. Perm, Petropavlovskaya Str., 26. Tel.: +342 2659725. E-mail: rector@psma.ru

Fyodor M. Cherepanov, Senior lecturer. Department of applied Informatics, Perm State Humanitarian Pedagogical University. Address: 614990, c. Perm, Pushkina Street, 42. Tel.: +3422190722. E-mail: fe-c@pspu.ru

Российское общество ринологов
ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» УД Президента РФ

 **29**
МАР'18

XXIII Научно-практическая конференция
Фармакотерапия болезней
уха, горла, носа с позиций
доказательной медицины

Реклама
16

Центральный Дом Ученых РАН,
Пречистенка, 16

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medQ.ru

© О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Ж.Д. Кобалава, М.А. Сорокина, 2018

О ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ СИНЕРГИДНОГО ДЕЙСТВИЯ МАГНИЯ И РИБОФЛАВИНА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.А. ГРОМОВА^{1,4}, И.Ю. ТОРШИН¹, Ж.Д. КОБАЛАВА², М.А. СОРОКИНА³

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново



В статье последовательно рассматриваются основы фармакологии магния и рибофлавина, распространенность дефицитов магния и рибофлавина, перспективы сочетанного использования препаратов магния и рибофлавина в терапии сердечно-сосудистой патологии, заболеваний с провоспалительным компонентом, метаболических расстройств и мигрени.

Ключевые слова: цитрат магния, рибофлавин, Магнесол, сердечно-сосудистые заболевания

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д., Сорокина М.А. О фундаментальных и клинических аспектах синергидного действия магния и рибофлавина в терапевтической практике. Терапия. 2018;1(19):119–131

119

ABOUT FUNDAMENTAL AND CLINICAL ASPECTS OF MAGNESIUM AND RIBOFLAVIN SYNERGISTIC ACTION IN THERAPEUTIC PRACTICE

O.A. GROMOVA^{1,4}, I.JU. TORSHIN¹, ZH.D. KOBALAVA², M.A. SOROKINA³

¹ Federal research center «Informatics and management» of RAS, Moscow

² Peoples' friendship university of Russia, Moscow

³ Lomonosov Moscow state university

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo

Article consequentially reflects the themes concerning the basis of magnesium and riboflavine pharmacology, prevalence of magnesium and riboflavine deficiencies, perspectives of combined magnesium-and riboflavine-based medicaments use for cardiovascular therapy, diseases with antiinflammatory component, metabolic disorders and migraine.

Key words: magnesium citrate, riboflavine, Magnesol, cardiovascular diseases.

Autors claim concerning the absence of the possible conflicts of interests.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Ju., Kobalava Zh.D., Sorokina M.A. About fundamental and clinical aspects of magnesium and ribolavine synergic action in therapeutic practice. Therapy. 2018;1(19):119–131

ВВЕДЕНИЕ

Обеспеченность организма магнием имеет принципиальное значение для профилактики и терапии многочисленных хронических заболеваний. В проведенном в России в 2009–2012 гг. крупномасштабном исследовании взаимосвязь между дефицитом магния и риском развития различных патологических состояний (142 диагноза по МКБ-10) была изучена на основе скрининга 2433 пациентов из медицинских учреждений 7 регионов России [1]. Впервые в мировой практике было показано, что сниженные уровни магния в плазме крови и эритроцитах являются патофизиологическим «ядром» коморбидных патологий.

Важно отметить, что число диагнозов по МКБ-10, отражающее степень проявления коморбидности, показало достоверную корреляцию с уровнями магния в плазме крови и эритроцитах. Даже при наличии у пациента только одного диагноза из 142-х возможных, уровни магния были достоверно снижены (плазма $0,86 \pm 0,19$ ммоль/л, эритроциты $1,74 \pm 0,57$ ммоль/л). При наличии двух и более диагнозов средние уровни магния в плазме были $< 0,8$ ммоль/л, что наглядно подтверждает взаимосвязь дефицита магния и повышенным риском коморбидных заболеваний [1].

В то же время в группе здоровых (пациенты, проходившие диспансеризацию, без диагнозов по МКБ-10) средние уровни магния в плазме крови составили $0,92 \pm 0,07$ ммоль/л (95% доверительный интервал [ДИ] 0,82–0,96), а в эритроцитах $2,45 \pm 0,66$ ммоль/л (95% ДИ 1,71–3,56). По данным скрининга почти 50% пациентов характеризовались уровнями магния в плазме крови $< 0,80$ ммоль/л (рис. 1) [1].

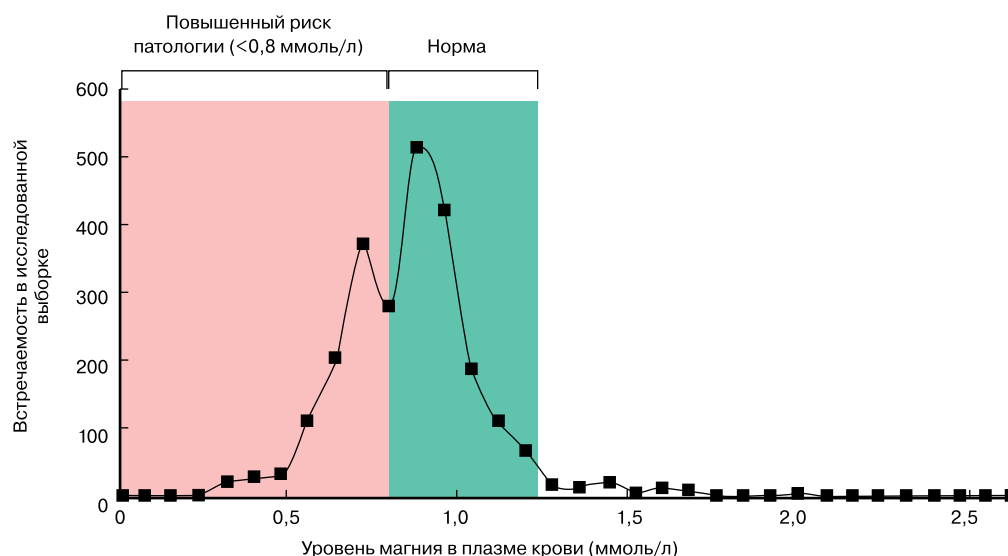
Повсеместная распространенность недостаточности магния обусловлена в первую очередь, его недостаточным содержанием в потребляемых продуктах питания и питьевой воде. Последний фактор особо важен, так как максимальное всасывание магния происходит именно из водного раствора.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали ассоциации между уровнями магния в питьевой воде и риском смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Метаанализ 10 исследований ($n=77821$) подтвердил достоверное снижение риска смертности от ИБС на 11% при более высоких уровнях магния в питьевой воде (отношение рисков [ОР] 0,89, 95% ДИ 0,79–0,99; $p < 0,001$) [2].

Анализ данных по 2883 муниципалитетам Словакии показал, что сниженные значения уровней магния в питьевой воде были ассоциированы с повышением риска смертности от опухолевых заболеваний. Результаты анализа 20 339 образцов питьевой воды, собранных за 10-летний период, показали, что содержание в ней магния должно быть не ниже 25–36 мг/л, в противном случае смертность от онкологических заболеваний резко возрастает. Следует отметить, что установленный в результате исследования диапазон предельно допустимых значений содержания магния в питьевой воде примерно в 2 раза выше, чем действующие в Словакии его нормы [3].

В популяциях людей, живущих в районах с низким содержанием магния в питьевой воде, но высоким содержанием хлорида натрия (Япония, Прикарпатье, Багамские острова), артериальная гипертония возникает в 3 раза чаще и сопровождается высокой летальностью [4]. В регионах, где население обеспечивается питьевой водой преиму-

Рис. 1. Распределение значений уровней магния в плазме крови в когорте россиян ($n=2433$)



шественно в форме опресненной морской воды (с минимальным количеством всех минералов, в том числе магния), смертность от всех заболеваний была выше, чем у пациентов из других регионов (ОР 1,87, 95% ДИ 1,32–2,63; $p < 0,0001$) [5].

В целом дефициты магния и других микронутриентов (в частности, одного из витаминов группы В, рибофлавина) оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность от различных заболеваний. В настоящей работе рассмотрены распространённость проблемы дефицитов магния и рибофлавина, основы молекулярной фармакологии магния и рибофлавина, данные клинико-эпидемиологических и клинических исследований. Показана перспективность использования водных растворов органических солей магния и рибофлавина для компенсации дефицитов этих микронутриентов.

ДЕФИЦИТЫ МАГНИЯ И РИБОФЛАВИНА

Крупномасштабное исследование взрослых женщин в 9 провинциях Китая, проведенное в 2000–2011 гг., показало, что рибофлавином были обеспечены только 7% участниц, а магнием – 23% [6]. Не менее проблемная ситуация наблюдается в странах ЕС: например, во французской выборке населения ($n=2373$, 10–92 года) недостаточность потребления магния высока как среди мужчин (72%), так и женщин (83%) [7].

Веским подтверждением полной неадекватности утверждений вроде «магния и витаминов много в овощах и фруктах» является исследование пищевых привычек и состояния питания пожилых людей ($n=200$, 72 ± 7 лет), живущих в хорошо известном курортном городе в южной Испании. Город расположен на средиземноморском побережье и характеризуется весьма высоким количеством солнечных дней в году (>250), действительно высокой доступностью различных фруктов, овощей, рыбы, цельных зерновых и обезжиренных молочных продуктов [8].

Тем не менее даже в столь благоприятных условиях участники исследования едва достигали установленных норм потребления микронутриентов. Например, среднесуточное потребление рибофлавина составило $2,0 \pm 0,8$ мг/сут (т. е. находилось на нижней границе нормы), а у 40% участников отмечено недостаточное его потребление. Среднее потребление магния составило 375 ± 136 мг/сут (норма 300–400 мг/сут), у 25% участников отмечено недостаточное его потребление [8]. В северной части Испании ситуация с потреблением микронутриентов была гораздо хуже: среднее потребление рибофлавина составило $1,6 \pm 0,36$ мг/сут (недостаточное потребление у 64% участников), а магния 267 ± 42 мг/сут (недостаточное потребление у 71% участников) [9].

Содержание магния в питьевой воде в южной Испании также было достаточно низким (принимая во внимание, что во многих ее регионах используется упомянутая выше опресненная питьевая вода). Анализ образцов из 108 муниципалитетов показал, что среднее содержание магния в питьевой воде из под крана варьировало в диапазоне 15–45 мг/л и только в 7 муниципалитетах превышало 45 мг/л. Схожая ситуация наблюдалась и при анализе содержания магния в 197 брендах бутилированной питьевой воды – средняя его концентрация составила всего лишь 16,27 мг/л (0,11–141 мг/л); только 4 бренда содержали >45 мг/л магния [10].

ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ МАГНИЯ

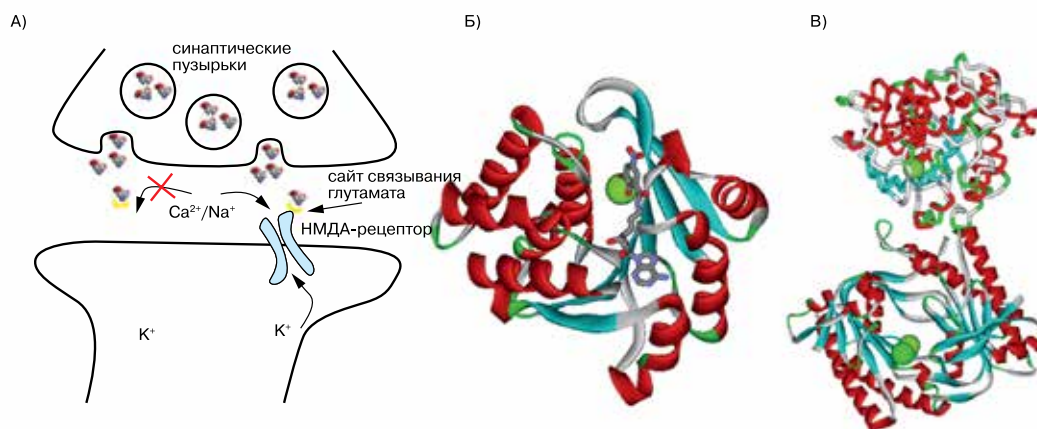
Хотя количество связанного белками магния не превышает 0,1% от его общего количества в организме, магний выступает в качестве важнейшего кофактора для более чем 700 различных типов белков. С молекулярной точки зрения биохимические и физиологические эффекты магния, наряду с клиническими проявлениями его дефицита, практически полностью объясняются с точки зрения потери биологических функций этих 700 магний-зависимых белков при магниидефицитных состояниях [4]. Дефицит магния приводит к частичной потере функции всех магниисвязывающих белков, участвующих в следующих процессах:

- поддержании энергетических и пластических процессов;
- обмене электролитов и поддержании электрического равновесия клетки;
- гидролизе АТФ;
- гликолизе;
- окислении жирных кислот;
- биосинтезе белка (тРНК);
- синтезе цАМФ;
- синтезе оксида азота в эндотелии сосудов;
- обмене витаминов группы В;
- процессах возбуждения/торможения в ЦНС.

В целом магний необходим для нормальной работы всех 12 основных систем органов, прежде всего нервной, сердечно-сосудистой, репродуктивной, мочевой и соединительнотканной. Отклонения в функционировании нервной системы являются одним из ранних признаков недостатка магния. Дефицит магния в нервной и мышечной ткани приводит к судорогам, головокружению, головным болям, усталости, беспокойству и страху (или, наоборот, к апатии и депрессии). Одно из характерных последствий дефицита магния в нервной системе – уменьшение способности к сосредоточению и нарушению памяти.

Магний – физиологический регулятор клеточной возбудимости и совершенно необходим для деполяризации клеточной мембраны нервных и

Рис. 2. Основные молекулярные механизмы воздействия магния на процессы возбуждения/торможения в нервной системе



А) Блокирование NMDA-рецепторов в нейронах ионом магния снижает возбудимость нейронов

Б) Пространственная структура катехол-О-метилтрансферазы, деградирующей катехоламиновые нейротрансмиттеры
Примечание. Ион магния – сфера, аналог субстрата в активном центре фермента – проволоочная модель

В) Пространственная структура аденилатциклазы в комплексе с G-белком
Примечание. Оба белка являются фрагментом внутриклеточного сигнального каскада передачи сигнала от адрениновых рецепторов и рецепторов других нейротрансмиттеров. Аденилат циклаза (справа) связывает один ион магния (зеленая сфера), глобула G-белка (слева) связывают два иона магния (зеленые сферы)

мышечных клеток. При недостатке магния клетка становится сверхвозбудимой. В осуществлении процесса нервно-мышечной проводимости ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов. Магний – это своего рода природный изоляционный материал на пути проведения нервного импульса. Его «изоляционные» свойства объясняются специфическими взаимодействиями ионов магния, по крайней мере с тремя типами белков: NMDA-рецепторами, катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и аденилатциклазами (рис. 2).

Наиболее известным молекулярным механизмом влияния магния на возбудимость нейронов является ингибирование активности NMDA-рецепторов (глутаматных рецепторов). Их активация необходима для быстрой синаптической передачи сигнала в головном мозге, происходящей в результате изменения потока натрия/калия через мембрану. Чрезмерная стимуляция NMDA-рецепторов может привести к судорогам эпилептического типа, в то время как их блокирование магнием снижает возбудимость нервных путей [4].

Дефицит магния также отражается на балансе моноаминов мозга, прежде всего катехоламинов и серотонина. Магний снижает секрецию кортиколиберина и соответственно кортизола, вызывая тем самым снижение активности по оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники». Это происходит в основном за счет активации КОМТ. Магний является необходимым кофактором данного фер-

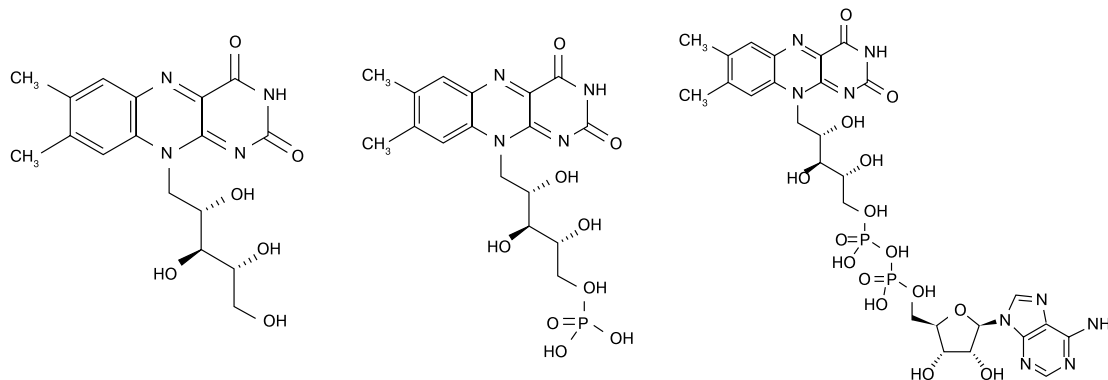
мента и образует часть активного центра КОМТ (рис. 2Б).

Обратная корреляция между уровнями магния и возбудимостью нейронов (через механизм NMDA-рецепторов), а также обратная корреляция между магнием и уровнями катехоламинов (КОМТ) подтверждаются результатами клинических исследований дефицита магния. Например, дефицит магния был обнаружен по меньшей мере у 70% детей с дефицитом внимания и гиперактивностью – расстройством, подразумевающим избыточную возбудимость нервных путей [11]. Дефицит концентрации внимания и способности его удерживать – ядерный признак этого синдрома. Дефицит магния также может негативно влиять на способность адекватного реагирования на стресс. Пациенты психологического типа «А» (агрессивное поведение) являются более чувствительными к стрессу и характеризуются более высокими уровнями катехоламинов [4]. Недостаток магния только усугубляет негативные последствия стресса. Важно отметить, что ион магния является коферментом центрального фермента биосинтеза флавинадениндинуклеотида (ФАД) – ФАД-синтетазы [12].

ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ РИБОФЛАВИНА

Рибофлавин (витамин В₂) – водорастворимый витамин, биологические роли которого определены вхождением рибофлавина в коферменты флавиномононуклеотид (ФМН) и ФАД (рис. 3),

Рис. 3. Химические структуры (слева направо) рибофлавина и синтезируемых из него коферментов флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндуклеотида (ФАД)



образующие активные и регуляторные сайты флавиновых ферментов.

Флавиновые ферменты принимают участие в энергетическом метаболизме (окисление углеводов, жирных кислот, пирувата, разветвленных аминокислот; поддержка «цепи переноса электронов» в митохондриях и др.), инактивируют и окисляют токсичные альдегиды, участвуют в синтезе глутатиона, образовании желчных кислот из холестерина в печени [13] и др. Важно отметить участие флавиновых ферментов с биосинтезе витаминов B_6 , активной формы фолатов (5-метилтетрагидрофолат) посредством метилентетрагидрофолатредуктазы, ниацина (витамин PP).

Основные причины дефицита рибофлавина у человека — недостаточное потребление продуктов, содержащих этот витамин, неправильное их хранение и приготовление, вследствие чего содержание витамина резко уменьшается; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта; прием медикаментов, являющихся антагонистами рибофлавина. Человеческий организм не накапливает рибофлавин, и любой его избыток выводится с мочой.

Внешними проявлениями недостаточности рибофлавина являются поражения слизистой оболочки губ с вертикальными трещинами и слущиванием эпителия (хейлоз), изъязвления в углах рта (ангулярный стоматит), отек и покраснение языка (глоссит), себорейный дерматит на носогубной складке, крыльях носа, ушах, веках. Часто наблюдаются изменения со стороны органов зрения: зуд, покраснение, светобоязнь, конъюнктивит, кератит. В ряде случаев при авитаминозе имеют место анемия и нервные расстройства, проявляющиеся мышечной слабостью, жгучими болями в ногах и др. Дефицит рибофлавина в диете беременных достоверно повышает риск врожденных пороков плода [14].

Данные доказательной медицины указывают на перспективность использования рибофлавина для профилактики/терапии мигрени, анемии, опухолевых заболеваний, гипергликемии и сахарного

диабета, артериальной гипертензии, патологии нервной системы и депрессивных расстройств и др. [15]. В частности, метаанализ 8 исследований ($n=7750$) показал, что более высокое диетарное потребление витамина B_2 ассоциировано со снижением риска колоректального рака на 17% (OR 0,83, 95% ДИ 0,75–0,91) [16].

Проведенное в Японии кросс-секционное исследование подростков 12–15 лет ($n=6517$) показало, что более высокое потребление фолатов снижало риск депрессивной симптоматики (>16 баллов по шкале Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) на 40% (OR 0,60, 95% ДИ 0,45–0,79; $p=0,002$), витамина B_6 — на 17% (OR 0,73, 95% ДИ 0,54–0,98; $p=0,02$), рибофлавина — на 15% (OR 0,85, 95% ДИ 0,67–1,08; $p=0,03$) [17].

Препараты рибофлавина и его кофакторов ФАД и ФМН применяют для профилактики и лечения недостаточности витамина B_2 , при кожных заболеваниях, вяло заживающих ранах, заболеваниях глаз, нарушении функции желудочно-кишечного тракта, сахарном диабете, анемиях, циррозе печени, для терапии желтухи новорожденных и др. В лечении роговичной эктазии (прогрессирующее истончение роговицы) перспективно топическое использование раствора рибофлавина [18].

При применении рибофлавина в терапии мигрени следует принимать во внимание фармакокинетику данного соединения. Максимальная доза рибофлавина, которую организм человека может переработать при однократном приеме, составляет 27 мг, причем при дозах >50 мг отмечено уменьшение всасывания. Период полураспада рибофлавина составляет 1–2 ч [19]. Данные по клиренсу показали, что с мочой экскретируется более 50% рибофлавина плазмы крови. Таким образом, сочетание ограниченного всасывания с достаточно коротким периодом полураспада указывает на предпочтительность использования постоянно принимаемых поддерживающих доз рибофлавина.

МАГНИЙ И РИБОФЛАВИН В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Крупномасштабное исследование здоровья и питания ($n=17\ 752$) показало, что региональные вариации артериального давления в США связаны с региональными вариациями рациона питания. В южных регионах имел место самый высокий процент участников с повышенным артериальным давлением ($p < 0,005$), что коррелировало не только с более высоким потреблением натрия ($3,4 \pm 0,02$ г/сут), но и с меньшим потреблением калия, кальция, магния, рибофлавина, витаминов А, С и РР ($p < 0,005$) [20].

Анализ данных крупномасштабного исследования InterMap ($n=4680$; возраст пациентов 40–59 лет) показал, что более высокое систолическое и диастолическое артериальное давление ассоциировано с более низким диетарным потреблением рибофлавина, витаминов В₁, В₆, В₉, С, кальция и магния. Было установлено, что более низкий образовательный уровень участников исследования ассоциировался с более низким потреблением питательных микроэлементов как с диетой, так и в составе витаминно-минеральных комплексов [21]. При этом курильщики потребляли меньше витамина Е ($-0,7$ мг/сут), витамина С (-9 мг/сут), рибофлавина ($-0,1$ мг/сут), витамина В₆ ($-0,11$ мг/сут) и магния (-24 мг/сут) по сравнению с бывшими курильщиками и некурящими [22].

У пациентов с хронической стабильной сердечной недостаточностью ($n=79$) отмечены достоверно более низкие уровни рибофлавина, магния, витамина D, витамина А, кальция, калия, цинка, селена и йода в плазме крови [23]. Прием такими больными смеси микронутриентов, включившей магний 150 мг/сут, рибофлавин 2 мг/сут, другие витамины группы В, витамины С, Е, D и коэнзим Q₁₀ 150 мг в течение 9 мес, достоверно снижал объем гипертрофированного левого желудочка (на 13%; $p < 0,05$) и увеличивал фракцию выброса левого желудочка (на 5,3%; $p < 0,05$). Пациенты из группы лечения также сообщили о значительном улучшении качества жизни (на 9,5%, $p < 0,05$), в то время как в группе плацебо было отмечено небольшое его ухудшение (на 1,1%) [24].

МАГНИЙ И РИБОФЛАВИН В ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЙ С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ

У пациентов с хроническим панкреатитом ($n=75$; возраст 31 ± 11 лет) отмечено достоверно более низкое потребление рибофлавина, холина, магния, меди, марганца и витамина Е по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев ($n=75$) [25]. Комплексная оценка нутрициального

статуса пациентов с воспалительным заболеванием кишечника ($n=69$) указывало на более низкое суточное потребление белка, кальция и рибофлавина по сравнению с контрольной группой ($n=69$), причем на фоне более высокого потребления углеводов. Концентрации магния, селена и цинка в сыворотке крови были значительно ниже у больных, чем в контрольной группе [26]. В эксперименте рибофлавин, никотиновая кислота, селен, молибден, цинк и магний, ингибировали канцерогенез пищевода [27].

МАГНИЙ И РИБОФЛАВИН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В эксперименте дотации магния, цинка, хрома и витаминов А, В₁, В₂, С, D, Е в течение 8 нед ослабляли метаболические нарушения, индуцированные диетой с высоким содержанием жиров. Дотации микронутриентов способствовали профилактике избыточной массы тела, гиперинсулинемии, повышенных уровней глюкозы, триглицеридов и холестерина в крови [28].

Дефициты магния и рибофлавина ассоциированы с более низкими уровнями соматомедина (инсулиноподобного ростового фактора 1) в плазме крови. Низкие уровни соматомедина ассоциированы с гипопитуитаризмом, гипотиреозом, анорексией, гепатоцеллюлярными заболеваниями и задержкой физического развития у детей. Обследование 2109 здоровых женщин-добровольцев, включившее анализ данные дневника диеты, позволило установить корреляции между более низкими уровнями соматомедина в крови и более низким суточным потреблением магния ($p=0,003$), калия ($p=0,002$), витамина В₆ ($p=0,03$) и рибофлавина ($p=0,001$) [29].

Дотации магния, рибофлавина и ряда других микронутриентов являются перспективным дополнением стандартной терапии для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета [30]. У пациентов с метаболическим синдромом ($n=103$), помимо более высокого калоража питания (+400 ккал/сут; $p=0,003$), отмечена более высокая частота встречаемости сочетанных дефицитов витаминов и микроэлементов. Например, недостаточное потребление витамина D и кальция отмечено у более чем 80% участников исследования, рибофлавина, витамина Е, цинка и магния — у 50–75% [31].

Дефициты ряда микронутриентов, в том числе магния и витамина В₂, негативно сказываются на кинурениновом пути метаболизма L-триптофана. Дефицит витамина В₂ приводит к снижению активности флавинового фермента кинуренин-3-монооксигеназы. Ионы Mg²⁺ регулируют активность хинолинатфосфорибозилтрансферазы [32].

Нейроактивные метаболиты кинуренинового пути играют важную роль в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона), шизофрении, эпилепсии, депрессии и т.д.

Обследование группы детей с аутизмом ($n=105$) в сравнении со здоровыми нормально развивающимися детьми ($n=495$) показал, что дети с аутизмом характеризуются достоверно более низкими уровнями потребления тиамина, рибофлавина, витамина С и кальция [33].

Дотации рибофлавина и магния нормализуют избыточную экскрецию дикарбоновых кислот с мочой, которая наблюдается при аутизме и других нейрометаболических расстройствах. Например, повышенная экскреция янтарной кислоты связана с нарушениями метаболизма 2-кетоглутарата, кетозом и ишемией тканей. Повышение экскреции с мочой адипиновой и субериновой кислот ассоциировано с кетозом, лактатацидозом, гипогликемией, недостаточной активностью ферментов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-лиазы), сукцинат-полуальдегиддегидрогеназы, карнитинпальмитилтрансферазы II. Дотации рибофлавина (20 мг/сут), витамина B_6 (50 мг/сут) и магния (200 мг/сут) в течение 3 мес эффективно снижали избыточные уровни дикарбоновых кислот в моче детей с аутизмом ($n=30$). После терапии уровень янтарной кислоты снизился с 42 ± 5 до 10 ± 8 , адипиновой кислоты – с 16 ± 15 до $3 \pm 2,4$ и субериновой кислоты – с 8 ± 6 до $2,6 \pm 3,5$ мкмоль/ммоль креатинина [34].

МАГНИЙ И РИБОФЛАВИН В ЛЕЧЕНИИ МИГРЕНИ

Наиболее перспективным направлением применения сочетанных препаратов магния и рибофлавина является терапия и профилактика мигрени. Немедикаментозное лечение мигрени включает методы релаксации, аэробные упражнения, гипербарическую оксигенацию, использование микронутриентов [35]. Дефициты рибофлавина, магния, коэнзима Q_{10} и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ассоциированы с интенсивностью мигрени [36], а дотации магния, рибофлавина, витамина B_{12} и коэнзима Q_{10} способствуют профилактике мигрени [37]. Одной из основ биологического воздействия рибофлавина и магния на патофизиологию головной боли является участие этих микронутриентов в поддержании достаточного уровня метаболической активности головного мозга. Недостаточная обеспеченность магнием и рибофлавином отрицательно влияет на энергетический метаболизм головного мозга, что приводит к нарушению тонуса сосудов [38].

Магний участвует во многих реакциях энергетического обмена и биосинтеза АТФ. Достаточные

уровни Mg^{2+} , как известно, способствуют нормализации регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, проявляют антикоагулянтные и антиагрегантные свойства, регулируют энергетический метаболизм клеток и уровень сахара в крови.

Исследования с использованием изотопных меток кальция показали, что внеклеточные уровни Mg^{2+} существенно влияют на уровни и всасывание Ca^{2+} в артериальной и венозной гладкой мускулатуре. В эксперименте показано, что отсутствие Mg^{2+} в среде, в которой исследуются изолированные артерии *in vitro*, приводит к существенному повышению интенсивности вазоконстрикторного ответа под воздействием норадреналина, ацетилхолина, серотонина и ангиотензина [39]. И наоборот, добавление Mg^{2+} достоверно нормализует повышенный тонус артерий [40]. Низкие уровни магния также соответствуют ингибированию СОМТ – фермента, участвующего в деградации норадреналина и других катехоламинов. Ионы Mg^{2+} также регулируют степень связывания серотонина и ангиотензина II с соответствующими белками-рецепторами [41].

Обеспеченность ионами магния способствует снижению нейрогенного воспаления, которое опосредовано субстанцией Р. Гипомагнемия уменьшает экспрессию нейтральной эндопептидазы, что ведет к деградации активной формы субстанции Р, тем самым способствуя усилению нейровоспаления [42].

Рибофлавин (витамин B_2) является водорастворимым эссенциальным витамином, на основе которого синтезируются ФМН и ФАД – два кофермента, необходимых для поддержания окислительно-восстановительных реакций цикла Кребса, биосинтеза АТФ и других реакций энергетического метаболизма в цитозоле и митохондриях. Таким образом, достаточное количество рибофлавина имеет важное значение для нормального биосинтеза АТФ, в том числе в митохондриях.

Также рибофлавин снижает риск мигрени путем обезвреживания гомоцистеина и предотвращения гипергомоцистеинемии. Повышенные уровни гомоцистеина ассоциированы с нарушениями функции эндотелия сосудов и, кроме того, ассоциируются с истощением запасов Mg^{2+} внутри клеток, что способствует инициированию приступов мигрени [43]. Заметим, что метаболизм гомоцистеина поддерживается витаминами группы В – рибофлавином, B_6 , фолатами и B_{12} . Дотации рибофлавина являются эффективным средством нормализации повышенных уровней гомоцистеина в крови, так как рибофлавин является основой кофактора метилентетрагидрофолатредуктазы – основного фермента переработки гомоцистеина [44].

Таким образом, магний и рибофлавин положительно воздействуют на синтез АТФ, блокиру-

ют NMDA-рецепторы, нормализуют сосудистый тонус при воздействии катехоламинов, регулируют сродство агонистов к рецепторам серотонина и снижают нейрогенное воспаление. Соответственно дотации магния и рибофлавина будут повышать болевой порог, тем самым снижая частоту возникновения и интенсивность приступов мигрени [45].

В рандомизированном исследовании пациентов с ≥ 3 приступами мигрени в месяц ($n=130$, возраст 18–65 лет) ослабление симптоматики было достигнуто при сочетанном приеме рибофлавина, магния и коэнзима Q_{10} в течение 3 мес. Отмечено достоверное снижение числа дней с мигренью (с 6,2 до 4,4 в месяц; $p<0,05$) и интенсивности мигрени по сравнению с плацебо ($p=0,03$). Сумма баллов опросника мигрени НИТ-6 снижалась с 62 до 57 (на 4,8 балла) по сравнению с -2,0 баллами в группе плацебо ($p=0,01$) [46].

О СИНЕРГИЗМЕ МАГНИЯ, РИБОФЛАВИНА И ЦИТРАТА В ПОДДЕРЖАНИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

И магний, и цитрат-анион, и рибофлавин принципиально необходимы для поддержания энергетического метаболизма клеток – для синтеза АТФ. Ион магния необходим для поддержания активности гликолитических ферментов и цикла Кребса; цитрат анион является одним из субстратов цикла Кребса (который также называется «цитратным циклом»), рибофлавин также нужен для поддержки активности ферментов в цикле Кребса.

Магнийзависимые гликолитические ферменты енолаза (ENO1, ENO2), фосфоглюкомутаза (PGM1, PGM2, PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP, PFKM) были найдены в значительных количествах в различных тканях организма. Магний является кофактором эти трех ключевых фермента гликолиза, при дефиците магния их активность падает в несколько раз (рис. 4).

И ион магния, и цитрат-анион, и рибофлавин являются неотъемлемыми компонентами цикла Кребса. Цитрат является центральным продуктом в цикле Кребса, в котором происходит окисление двух- и трехуглеродных соединений, образующихся как промежуточные продукты в живых организмах при распаде углеводов, жиров и белков до CO_2 с одновременным синтезом универсального внутриклеточного источника энергии – молекулы АТФ.

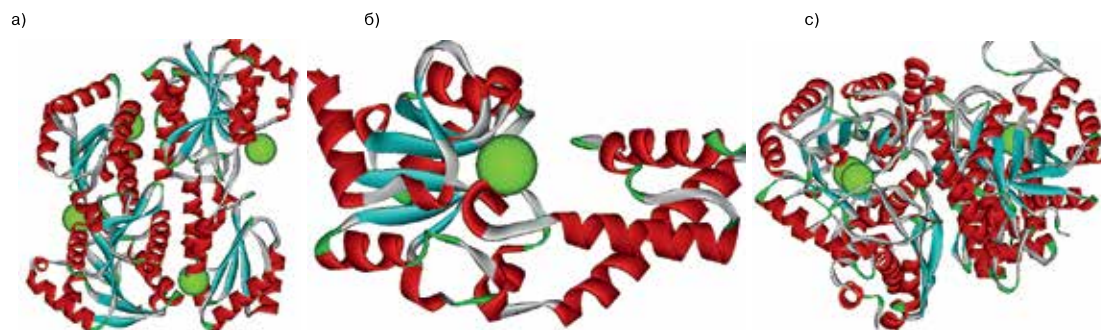
Магний является эссенциальным кофактором двух ферментов цикла Кребса (рис. 5): изоцитратдегидрогеназы и фосфатазы пируватдегидрогеназы – регуляторной субъединицы сложной молекулярной машины цикла – пируватдегидрогеназного комплекса. Рибофлавин необходим для поддержания активности фермента сукцинатдегидрогеназы, окисляющей сукцинат-анион в фумарат-анион. Цитрат-анион окисляется в аконитат-анион и затем в изоцитрат-анион, который перерабатывается магнийзависимым ферментом изоцитратдегидрогеназой.

Помимо участия в цикле Кребса, цитрат-анион играет существенную роль в работе почек. Содержание цитрата в моче – фактор, существенно влияющий на развитие метаболической нефропатии и мочекаменной болезни. Задолго до возникновения почечных камней в крови и моче начинает снижаться уровень цитрата [47]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что совместный прием цитрата магния и цитрата калия – эффективное средство торможения роста почечных камней и предотвращения рецидивов камнеобразования [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция недостаточного потребления магния и витаминов группы В важна для профилактики и терапии сердечно-сосудистой патологии, заболеваний с провоспалительным компонентом, метаболических расстройств и мигрени

Рис. 4. Mg-зависимые белки гликолиза



Примечание. Ионы магния, расположенные в активных участках ферментов, указаны как сферы: а) димер фосфофруктокиназы (модель на основе PDB 1pfk), б) фосфоглюкомутаза (PDB 1zol), в) димер енолазы (PDB 2aktm).

БУДЬ НЕУДЕРЖИМ

МАГНЕСОЛ В2 гранулы

Гранулы для приготовления напитка, содержат цитрат магния и витамин В2 (рибофлавин)



Магний участвует в процессах образования и потребления энергии. Магний и витамин В2 способствуют уменьшению усталости и утомляемости.



Магний принимает участие в работе мышц и нервной системы.



Магний способствует выведению токсичных веществ.



На правах рекламы

- ✔ Аромат апельсина и лайма. ✔ Без консервантов.
- ✔ Не содержит искусственных красителей, ароматизаторов и подсластителей. ✔ Одно саше в день.



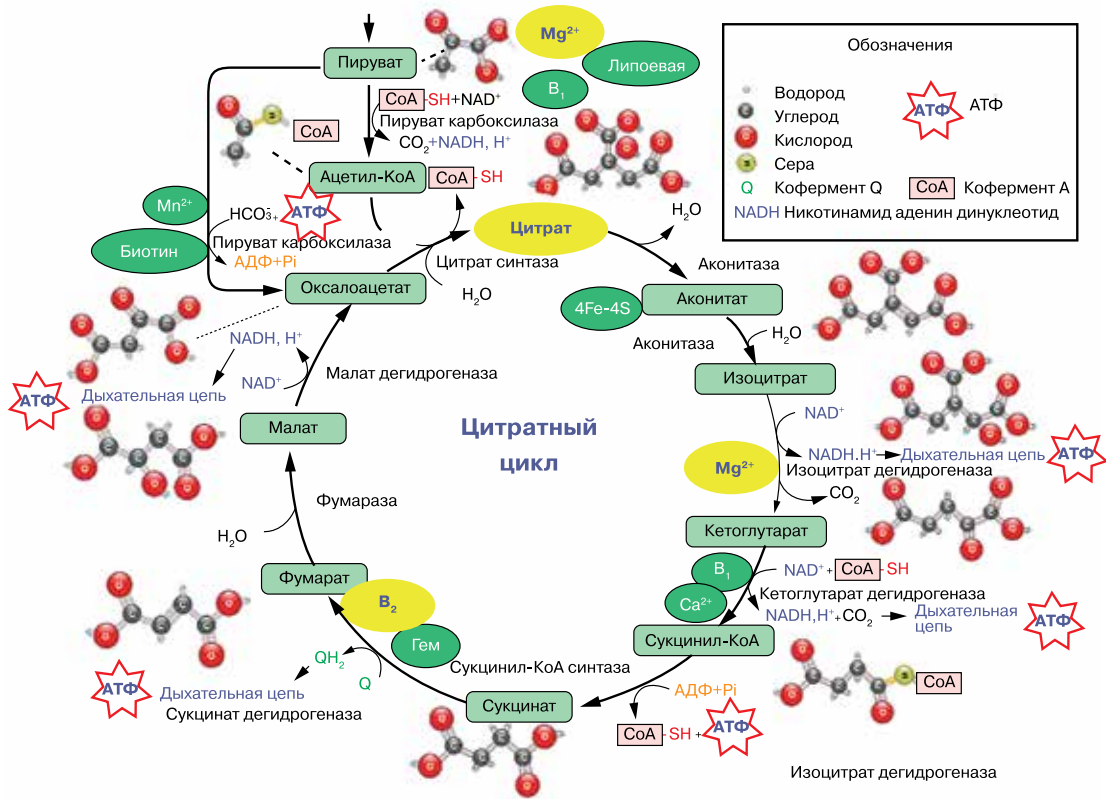
www.krka.ru

Заказчик размещения рекламы: ООО "КРКА ФАРМА"
125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп.1.
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91.
e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

KRKA

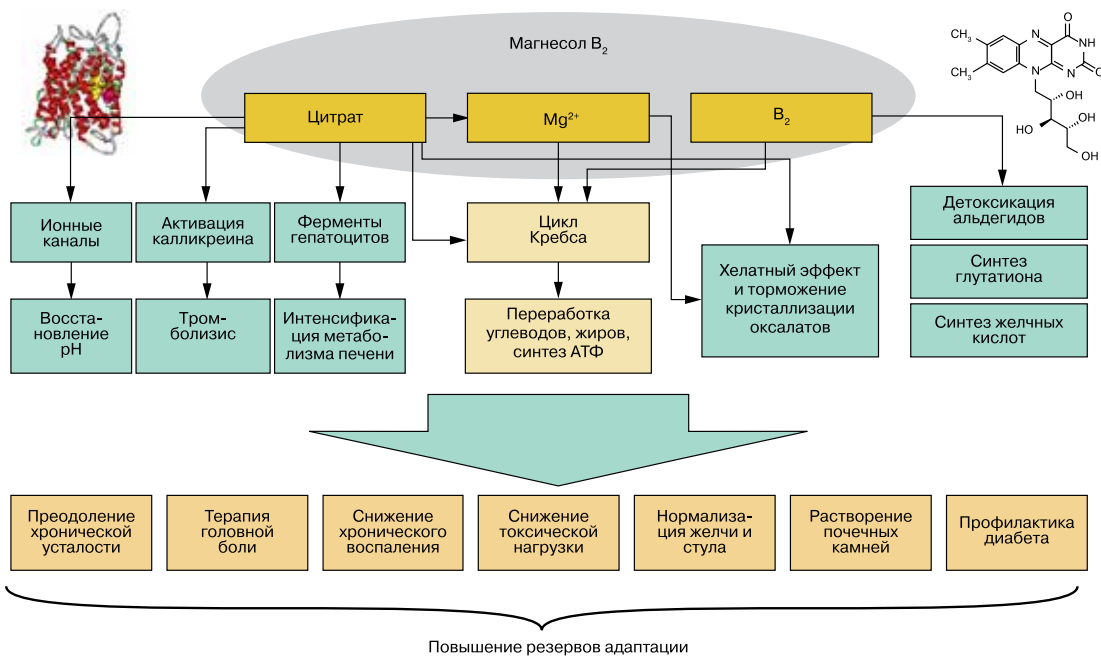
НОВИНКА

Рис. 5. Цикл Кребса (цитратный цикл): магний, витамин В₂ и другие микронутриентные кофакторы соответствующих ферментов



128

Рис. 6. Синергидные эффекты иона магния, цитрат-аниона и витамина В₂ в повышении резервов адаптации



(рис. 6). Все большее распространение приобретают растворы для питья, приготовляемые непосредственно перед употреблением, в состав которых входят органические соли магния и высо-

коусвояемые формы витаминов. Такой подход к восполнению микронутриентного дефицита является наиболее естественным, так как по сути является целевым обогащением питьевой воды.

Цитрат магния – одна из наиболее растворимых в воде солей магния с высокой биодоступностью. Цитрат не только эффективный транспортер магния внутрь клеток, но также оказывает самостоятельное воздействие на синтез АТФ, воспаление, избыточное тромбообразование и растворения оксалатных и уратных камней в почках. Цитрат магния наиболее правильно употреблять именно посредством приготовления водного раствора для питья. Предварительное растворение цитрата магния в воде не приводит к интенсивному выделению тепла (что наблюдается при употреблении некоторых таблеток цитрата магния).

Следовательно, при предварительном приготовлении водного раствора полностью устраняются нежелательные органолептические последствия (ощущение «разогрева таблетки» во рту при попадании слюны на безводный цитрат магния, возможные ожоги пищевода и желудка, тошнота). Появившийся в РФ препарат Магнесол В₂ гранулы оптимален для приготовления водного раствора магния, поскольку выпускается в саше, содержащих гранулы. Важно, что в состав препарата, помимо цитрата магния (300 мг элементарного магния в одном саше), входит и рибофлавин (2,0 мг в одном саше)*.

*Работа выполнена в рамках научной темы 17-07-01419 РФФИ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекареева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Прозорова Н.В., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6:114-29. [Gromova O.A., Kalachyova A.G., Torshin I.Ju., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Judina N.V., Egorova E.Ju., Limanova O.A., Fedotova L.Ae., Grachyova O.N., Nikiforova N.V., Satarina T.E., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Kuramshina D.B., Novikova L.B., Lisitzyna E.Ju., Kerimkulova N.V., Vladimirova I.S., Chekmaryova M.N., Lalyakina E.V., Shalayeva L.A., Teleporovskaya S.Ju., Siling T.B., Prozorova N.V., Semyonov V.A., Semyonova O.V., Nazarova N.A., Galustyan A.N., Sardaryan I.S. Insufficiency of magnesium – relevant risk factor of comorbid conditions: the results of large-scale screening research of magnesium status in Russian regions. *Pharmatec*. 2013;6:114-29.]
2. Jiang L., He P., Chen J., Liu Y., Liu D., Qin G., Tan N. Magnesium Levels in Drinking Water and Coronary Heart Disease Mortality Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016;8(1):5. doi: 10.3390/nu8010005 PMID: PMC4728619
3. Rapant S., Cvečková V., Fajčíková K., Dietzová Z., Stehlíková B. Chemical composition of groundwater/drinking water and oncological disease mortality in Slovak Republic. *Environ. Geochem. Health*. 2017;39(1):191-208. doi: 10.1007/s10653-016-9820-6
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М., ГэотарМед, 2018. 800 с. ISBN 978-5-9704-4527-3. [Gromova O.A., Torshin I.Ju. Magnesium and «diseases of civilization». M. GstarMed, 2018. 800p. ISBN 978-5-9704-4527-3]
5. Shlezinger M., Amitai Y., Goldenberg I., Shechter M. Desalinated seawater supply and all-cause mortality in hospitalized acute myocardial infarction patients from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey 2002-2013. *Int. J. Cardiol*. 2016; 220:544-50.
6. Du W., Wang H., Chen S., Su C., Zhang H., Zhang B. [Trend of dietary nutrient intake among adult females in 9 provinces in China, 2000-2011]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015;36(7):715-9.
7. Touvier M., Lioret S., Vanrullen I., Bocle J.C., Boutron-Ruault M.C., Berta J.L., Volatier J.L. Vitamin and mineral inadequacy in the French population: estimation and application for the optimization of food fortification. *Int. J. Vitam. Nutr. Res*. 2006;76(6):343-51.
8. Martinez Tome M.J., Rodriguez A., Jimenez A.M., Mariscal M., Murcia M.A., Garcia-Diz L. Food habits and nutritional status of elderly people living in a Spanish Mediterranean city. *Nutr. Hosp*. 2011;26(5):1175-82.
9. Vaquero M.P., Sánchez-Muniz F.J., Carbajal A., García-Linares M.C., García-Fernández M.T. Mineral and vitamin status in elderly persons from Northwest Spain consuming an Atlantic variant of the Mediterranean diet. *Ann. Nutr. Metab*. 2004;48(3):125-33.
10. Maraver F., Vitoria I., Ferreira-Pêgo C., Armijo F., Salas-Salvadó J. Magnesium in tap and bottled mineral water in Spain and its contribution to nutritional recommendations. *Nutr. Hosp*. 2015;31(5):2297-312. doi: 10.3305/nh.2015.31.5.8589
11. Андреев А.В., Громова О.А., Федотова Л.Э., Бурцев Е.М. Влияние лактата магния на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме, Клиническая фармакология и терапия. 2000;5:31-4. [Andreev A.V., Gromova O.A., Fedotova L.Ae., Burtzev E.M. Influence of magnesium lactate at cerebrovascular reactivity in infants with attention deficit disorder in dependence of magnesium concentration in the organism. *Clinical pharmacology and therapy*. 2000;5:31-4.]
12. McCormick D.B. A trail of research on cofactors: an odyssey with friends. *J. Nutr*. 2000;130(2S Suppl):323-30S.
13. Masui T., Staple E. The formation of bile acids from cholesterol. The conversion of 5-beta-cholestane-3-alpha,7-alpha-triol-26-oic acid to cholic acid via 5-beta-cholestane-3-alpha,7-alpha,12-alpha, 24-xi-tetraol-26-oic acid I by rat liver. *J. Biol. Chem*. 1966;241(17):3889-93.
14. Robitaille J., Carmichael S.L., Shaw G.M., Olney R.S. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2003. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol*. 2009;85(9):773-9.
15. Thakur K., Tomar S.K., Singh A.K., Mandal S., Arora S. Riboflavin and health: A review of recent human research. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2016;57(17):3650-60.
16. Liu Y., Yu Q.Y., Zhu Z.L., Tang P.Y., Li K. Vitamin B2 intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015;16(3):909-13.

17. Murakami K., Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K., Arakawa M. Dietary folate, riboflavin, vitamin B-6, and vitamin B-12 and depressive symptoms in early adolescence: the Ryukyus Child Health Study. *Psychosom. Med.* 2010;72(8):763-8.
18. Mastropasqua L. Collagen cross-linking: when and how? *Eye Vis.* 2015;2:19. doi: 10.1186/s40662-015-0030-6
19. Zempleni J., Galloway J.R., McCormick D.B. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996;63:52-66.
20. Hajjar L., Kotchen T. Regional variations of blood pressure in the United States are associated with regional variations in dietary intakes: the NHANES-III data. *J. Nutr.* 2003;133(1):211-4.
21. Stamler J., Elliott P., Appel L., Chan Q., Buzzard M., Dennis B., Dyer A.R., Elmer P., Greenland P., Jones D., Kesteloot H., Kuller L., Labarthe D., Liu K., Moag-Stahlberg A., Nichaman M., Okayama A., Okuda N., Robertson C., Rodriguez B., Stevens M., Ueshima H., Horn L.V., Zhou B. Higher blood pressure in middle-aged American adults with less education-role of multiple dietary factors: the INTERMAP study. *J. Hum. Hypertens.* 2003;17(9):655-775.
22. Dyer A.R., Elliott P., Stamler J., Chan Q., Ueshima H., Zhou B.F. Dietary intake in male and female smokers, ex-smokers, and never smokers: the INTERMAP study. *J. Hum. Hypertens.* 2003;17(9):641-54.
23. McKeag N.A., McKinley M.C., Harbinson M.T., McGinty A., Neville C.E., Woodside J.V., McKeown P.P. Dietary Micronutrient Intake and Micronutrient Status in Patients With Chronic Stable Heart Failure: An Observational Study. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2016;32(2):148-55.
24. Witte K.K., Nikitin N.P., Parker A.C., von Haehling S., Volk H.D., Anker S.D., Clark A.L., Cleland J.G. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2005;26(21):2238-44. Epub 2005 Aug 4.
25. Bhardwaj P., Thareja S., Prakash S., Saraya A. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. *Trop. Gastroenterol.* 2004;25(2):69-72.
26. Geerling B.J., Badart-Smook A., Stockbrugger R.W., Brummer R.J. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000;54(6):514-21.
27. van Rensburg S.J., Hall J.M., Gathercole P.S. Inhibition of esophageal carcinogenesis in corn-fed rats by riboflavin, nicotinic acid, selenium, molybdenum, zinc, and magnesium. *Nutr. Cancer.* 1986;8(3):163-70.
28. Jiang L., Sun C., Zhou X., Wang H., Ren L. [Effect of dietary mineral nutrients and vitamins on metabolism of rat fed with high fat]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2004;33(4):447-9.
29. Norat T., Dossus L., Rinaldi S., Overvad K., Gronbaek H., Tjonneland A., Olsen A., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C., Boeing H., Lahmann P.H., Linseisen J., Nagel G., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Kalapothaki V., Sieri S., Palli D., Panico S., Tumino R., Sacerdote C., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., van Gils C.H., Agudo A., Amiano P., Ardanaz E., Martinez C., Quiros R., Tormo M.J., Bingham S., Key T.J., Allen N.E., Ferrari P., Slimani N., Riboli E., Kaaks R. Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007;61(11):91-8. Epub 2006 Aug 9.
30. Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Treat. Endocrinol.* 2004;3(1):41-52.
31. da Cunha A.T., Pereira H.T., de Aquino S.L., Sales C.H., Sena-Evangelista K.C., Lima J.G., Lima S.C., Pedrosa L.F. Inadequacies in the habitual nutrient intakes of patients with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2016;8:32.
32. Majewski M., Kozłowska A., Thoene M., Lepiarczyk E., Grzegorzewski W.J. Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2016;67(1):3-19.
33. Mari-Bauset S., Llopis-Gonzalez A., Zazpe I., Mari-Sanchis A., Morales Suarez-Varela M. Comparison of nutritional status between children with autism spectrum disorder and typically developing children in the Mediterranean Region (Valencia, Spain). *Autism.* 2016;21(3):310-22.
34. Kaluzna-Czapłinska J., Socha E., Rynkowski J. B vitamin supplementation reduces excretion of urinary dicarboxylic acids in autistic children. *Nutr. Res.* 2011;31(7):497-502.
35. Sandor P.S., Afra J. Nonpharmacologic treatment of migraine. *Curr. Pain Headache Rep.* 2005;9(3):202-5.
36. Rajapakse T., Pringsheim T. Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. *Headache.* 2016;56(4):808-16.
37. Bianchi A., Salomone S., Caraci F., Pizza V., Bernardini R., D'Amato C.C. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Vitam. Horm.* 2004;69:297-312.
38. Taylor F.R. Nutraceuticals and headache: the biological basis. *Headache.* 2011;51(3):484-501.
39. Turlapaty P.D., Altura B.M. Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science.* 1980;208:198-200.
40. Altura B.T., Altura B.M. Withdrawal of magnesium causes vasospasm while elevated magnesium produces relaxation of tone in cerebral arteries. *Neurosci Lett.* 1980;20:323-7.
41. Altura B.M., Turlapaty P.D. Withdrawal of magnesium enhances coronary arterial spasms produced by vasoactive agents. *Br. J. Pharmacol.* 1982;77:649-59.
42. Weglicki W.B., Chmielinska J.J., Tejero-Taldo I., Kramer J.H., Spurney C.F., Viswalingham K., Lu B., Mak I.T. Neutral endopeptidase inhibition enhances substance P mediated inflammation due to hypomagnesemia. *Magnes Res.* 2009;22(3):167-73S.
43. Scher A.I. Comment on Rubino et al. "Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine: A metaanalysis." *Cephalalgia.* 2009;29:807-8.
44. McNulty H., Pentieva K., Hoey L., Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. *Proc. Nutr. Soc.* 2008;67:232-7.
45. Welch K.M., Ramadan N.M. Mitochondria, magnesium and migraine. *J. Neurol. Sci.* 1996;134:9-14.
46. Gaul C., Diener H.C., Danesch U. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J. Headache Pain.* 2015;16:516.
47. Caudarella R., Vescini F., Buffa A., Stefoni S. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease. *Front. Biosci.* 2003;8:s1084-106.
48. Pak C.Y. Medical prevention of renal stone disease. *Nephron.* 1999;81(Suppl 1):60-5.

Поступила/Received: 14.12.2017

Принята в печать/Accepted: 15.01.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Алексеевна Громова, д.м.н., профессор, в.н.с., зав. лаборатории фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 40. Тел.: (499) 135-24-89. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Иван Юрьевич Торшин, к.ф.-м.н., с.н.с. Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН. Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 40. Тел.: (499) 135-24-89. E-mail: tyu@yahoo.com

Жанна Давидовна Кобалава, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Мария Андреевна Сорокина, ординатор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Тел.: (495) 932-88-14. E-mail: info@fbm.msu.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Gromova, MD, professor, leading scientific worker, head of the pharmacoinformatics laboratory of "Informatics and management" federal research centre of RAS, professor of the Department of Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 119333, Moscow, 40 Vavilova St. Tel.: +4991352489. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Ju. Torshin, cand. of physical and mathematical sciences, senior scientific worker of "Informatics and management" federal research centre of RAS. Address: 119333, Moscow, 40 Vavilova St. Tel.: +4991352489. E-mail: tyu@yahoo.com

Zhanna D. Kobalava, MD, professor, head of the general medicine Department with cardiology and functional diagnostics course of "Peoples' friendship university of Russia" Medical institute", head of the department of general medicine, cardiology and clinical pharmacology of the medical staff advanced training faculty of "Peoples' friendship university of Russia" Medical institute, Moscow

Maria A. Sorokina, medical resident of the general medicine Department of fundamental medicine faculty of Lomonosov Moscow state university. Address: 119192, Moscow, 27/1 Lomonosovsky Pr. Tel.: +4959328814. E-mail: info@fbm.msu.ru



МГУ им. М.В. Ломоносова
Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное сомнологическое общество

V-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ «СОН - 2018»

15 - 17 марта 2018 года

Москва,
Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова
по адресу Ломоносовский проспект, 27/10.

www.sleepforum.ru

16+ Реклама

К участию приглашаются сомнологи, терапевты, кардиологи, неврологи, пульмонологи, оториноларингологи, эндокринологи, врачи функциональной диагностики, неонатологи и педиатры, а также студенты медицинских и биологических ВУЗов.

По всем вопросам, связанным с участием в Форуме, обращаться:
Центр медицины сна МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова
www.sleeplab.ru, e-mail: akalinkin@sleeplab.ru
Руководитель Центра медицины сна МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова
Эксперт Европейского общества исследователей сна (ESRS)
Председатель секции «Медицина сна» РНМОТ
Калинкин Александр Леонидович



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

ХИРУРГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Организаторы конференции:

Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ

Общество эндоскопических хирургов России (РОЭХ)

Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов (РОО "МНОАР")

Календарь конференций

24 марта	Тула
7 апреля	Ижевск
19 мая	Чебоксары
24 мая	Великий Новгород
2 июня	Курск
29 сентября	Ставрополь
20 октября	Рязань
10 ноября	Владикавказ
1 декабря	Саранск

Основные тематики :

- Хирургический больной. Кто лечит: хирург или команда?
- Хирургический больной: взгляд терапевта.
- Нутритивная поддержка в периоперационном периоде.
- Инфекционные осложнения: кто виноват и что делать?
- Минимизация хирургической агрессии: роль хирурга.
- Минимизация хирургической агрессии: роль анестезиолога-реаниматолога.
- Кровосберегающие технологии в хирургии.
- Периоперационное обезболивание.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений.
- Хирургические осложнения: где предел совершенства.

Конференция предназначена для специалистов различных специальностей, врачей курирующих хирургических больных: хирурги, анестезиологи-реаниматологи, гинекологи, урологи, онкологи, травматологи, клинические фармакологи, трансфузиологи, терапевты, организаторы здравоохранения, реабилитологи



Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

электронная почта: mail@interforum.pro

Подробнее на сайте www.surgicalpatient.ru



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

МИДОКАЛМ®

толперизон



Ампулы 100 мг (1 мл) №5



Таблетки 150 мг №30

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

Без боли в спине

**и седативного
эффекта**



- Сокращает сроки лечения боли в спине и препятствует хронизации заболевания^{1,2}
- Предпочтительный профиль безопасности в отношении АД и ЦНС^{3,4}
- Уникальная возможность ступенчатой терапии острой боли

1. Pratzel H.G., Ramm S. Pain 67, 417, 1998; 2. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.В. Боль. №3 (12) 2006; 3. Kohne-Volland R., Strathmann A.G. Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида). // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С.1-11; 4. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Сравнительная характеристика эффективности различных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта. // Неврология и психиатрия. 2008. – №8. – С. 18-23.



ГЕДЕОН РИХТЕР