



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 20

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В ПОЛИКЛИНИКЕ



Фенистил® капли

**Единственные* капли
при различных симптомах
аллергии
уже с 1-го месяца жизни****

- Начинают работать уже через 30 минут после применения**
- Удобная форма для применения у маленьких детей**
- Обеспечивает детям спокойный сон, не потревоженный зудом***

*На основе данных ДСМ групп и согласно инструкциям по применению в категории препаратов против аллергии и раздражения в форме капель для приема внутрь за декабрь 2016.
 **Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фенистил® Капли П N011663/01 от 01.04.2011.
 ***Englisch W, Bauer CP. Arzneimittelforschung 1997; 47: 1233–1235.
 АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10. Тел.: +7 (495) 777-98-50
 CHRUS/CHFENI/0043/16

 **Фенистил®**

Слабительное? Слабилен!

10–12
часов



Слабилен помогает регулировать работу кишечника и способствует прогнозируемому освобождению утром после вечернего приема

 **veropharm**

РУ № ЛП-002500 (таблетки). На правах рекламы. veropharm.ru/media/products/Manual_Slabilen.pdf
Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению от 20.10.2015 (таблетки)
АО «Верофарм» 107023 Россия, Москва, Барабанный пер., 3. Тел.: +7 (495) 792-53-30 VERSLA170811 от 01.11.17

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Клайра®

Больше чем контрацепция*



Лечение ОМК**

**Идентичный
натуральному
эстроген в составе**

**Максимально
физиологичный
режим*****

Клайра®

Международное непатентованное наименование или группировочное название:

Диеногест + Эстрадиола валерат

Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток – темного, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата; розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста; бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диеногеста; красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозы в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза;

беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбозов: курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; обширные хирургические вмешательства без длительной иммобилизации; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорез Сиденгама); послеродовой период.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), боль в области пазух носа; боли в животе, вздутие живота, тошнота; акне; отсутствие менструальноподобных кровотечений; дискомфорт в молочных железах, боли в молочных железах, болезненность сосков, боли в сосках; болезненное менструальноподобное кровотечение; нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия); повышение массы тела.

Регистрационный номер: ЛП-000010. Актуальная версия инструкции от 13.09.2016.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Байер Фарма АГ, Германия

Производитель: Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ОМК - обильные менструальные кровотечения

* См. «Показания к применению препарата Клайра®»

** Без органической патологии.

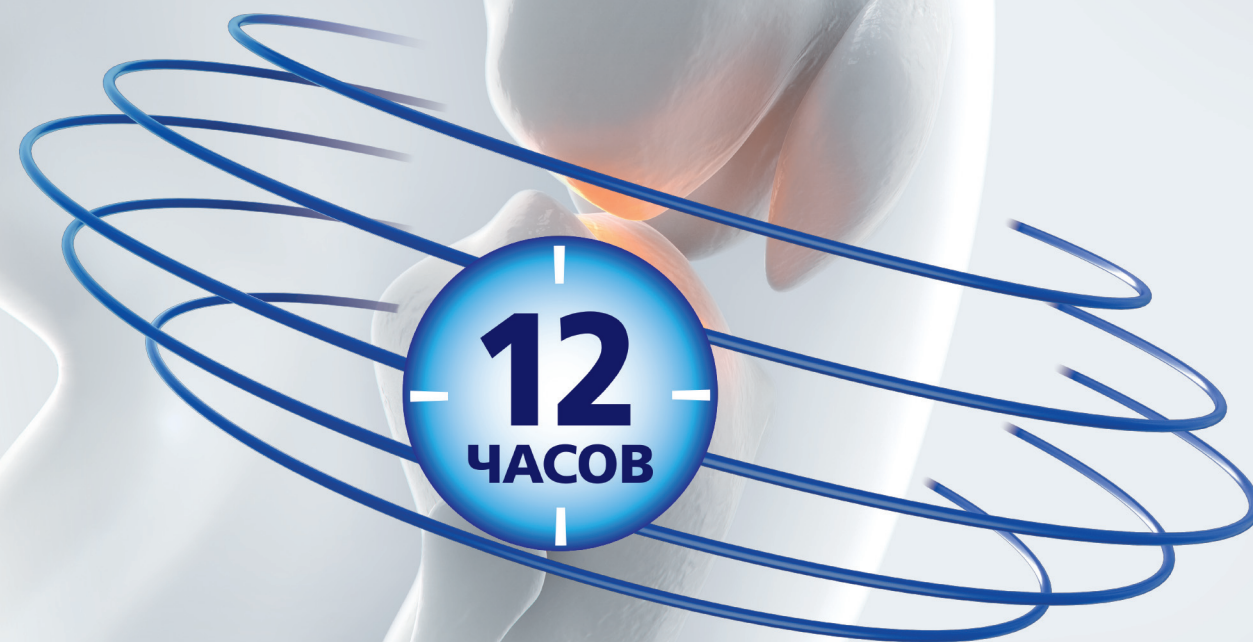
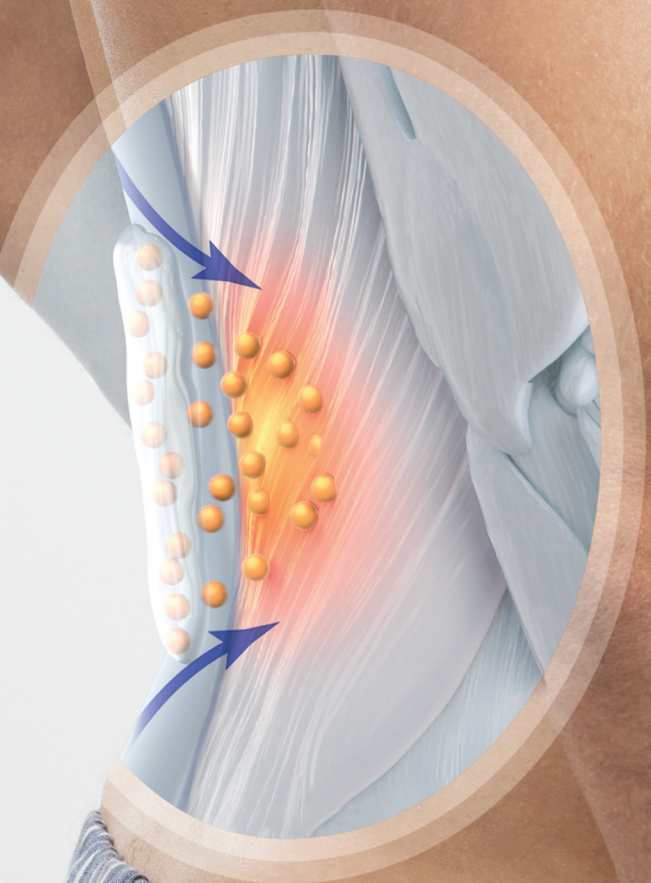
*** Соотношение гормонов приближено к естественному менструальному циклу.

Реклама

L.RU.MKT.03.2017.0112

АО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.





**В 2 раза дольше
против боли***



**Проникает глубоко под кожу, действуя
и на боль, и на ее причину – воспаление**

* Инструкция по медицинскому применению: Вольтарен Эмульгель 1%. РУ П N016030/01 от 09.09.2009. CHRUS/CHVOLT/0098/17. Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГласкоСмитКляйн. АО «ГласкоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: +7 (495) 777-98-50.

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ
СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

* По сравнению с Вольтарен Эмульгель 1%; Инструкция по медицинскому применению. РУ ЛП-002267 ОТ 04.10.13. CHRUS/CHVOLT/0090/17. Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГласкоСмитКляйн. АО «ГласкоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: +7 (495) 777-98-50.

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ
СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



№20 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ КАРДИОЛОГИЯ

Н.Ю. СЕМИГОЛОВСКИЙ, Т.В. ВАВИЛОВА, В.А. КАЩЕНКО, С.Н. СЕМИГОЛОВСКИЙ, А.А. САПЕГИН
Тромбоцитопения у больных многопрофильного стационара и возможные пути оптимизации ее оценки **14**

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, А.М. МКРТУМЯН, М.В. ШИНКИН, Т.В. НИЛОВА, А.В. ПЕТРАКОВ
Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа **20**

С.Г. КАНОРСКИЙ, А.Ф. СЕРЕДА
Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью: потенциальная роль статинов **26**

О.В. СИРОТКИНА, Н.А. СУРИНТ, А.А. ТОПАНОВА, Т.В. ВАВИЛОВА
Индивидуальная антиагрегантная терапия у больных с атеросклерозом нижних конечностей. Миф или реальность? **32**

Р.И. СТРУК, Я.В. БРЫТКОВА, О.В. ТАТАРИНОВА
Моно- или комбинированная антигипертензивная терапия у женщин с артериальной гипертензией и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений: что лучше? **40**

Н.Ю. ГРИГОРЬЕВА, А.Н. КУЗНЕЦОВ, М.Е. КОРОЛЕВА, Т.В. КОРОЛЕВА, О.Е. ВИЛКОВА
Антигипертензивный и вазопротективный эффекты фозиноприла у больных артериальной гипертензией **46**

■ НЕВРОЛОГИЯ

А.Е. БАРУЛИН, О.В. КУРУШИНА, В.В. ДУМЦЕВ
Боль в плече **50**

Д.И. ТРУХАН, Д.С. ИВАНОВА
Лечение болевого синдрома на амбулаторно-поликлиническом этапе. Выбор анальгетика с позиций коморбидности и лекарственной безопасности. В фокусе – декскетопрофен **56**

С.А. БАРАНОВ, В.М. НЕЧАЕВ
Нейропатическая боль абдоминальной локализации **65**

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР

С.А. КАРПИЩЕНКО, О.М. КОЛЕСНИКОВА
Ринорея – симптом многих заболеваний! **68**

Г.Л. ИГНАТОВА, В.Н. АНТОНОВ
Острый бронхит: быть или не быть антибиотикам при выборе лечения? **72**

М.Л. ДЕРБЕНЕВА, А.Л. ГУСЕВА
Аллергический ринит. Возможности эффективной терапии **76**

Н.В. ОРЛОВА
Грипп. Диагностика, стратегия выбора противовирусных препаратов **80**

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

О.Н. МИНУШКИН, И.В. ЗВЕРКОВ
Новые подходы эрадикационного лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *helicobacter pylori* **87**

О.Н. МИНУШКИН
Функциональный запор. Динамика представлений, диагностика, некоторые лечебные подходы **92**

Симпозиум «Спектр проблем пациента с метаболическим синдромом» **96**

С.А. БУЛГАКОВ
Опыт лечения пациентов с *h. pylori*-ассоциированными заболеваниями **103**

О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА
Результаты применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты в качестве противорецидивной и поддерживающей терапии язвенного колита среднетяжелого течения в реальной клинической практике **108**

В.Г. МОРОЗОВ, Е.С. МАЛОВА, Л.М. ТОПОРНИНА, Е.В. ЖАРКОВА, А.А. РЫБКИНА, Л.Н. ФИНЬКО, А.М. КАЛЫШЕНКО, П.Е. ТКАЧЕНКО, А.А. ИШМУХАМЕТОВ
Острый гепатит с на фоне цирроза печени в исходе хронического гепатита С. Клинический случай **118**

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, Л.Г. ВОЛОЖАНИНА, О.А. ИГУМНОВА, Т.О. КОЛМОГорова
Принципы лечения хронического эзофагита различной этиологии **124**

■ РЕВМАТОЛОГИЯ

С.В. РЯБИНИН, В.Г. САМОДАЙ
Сравнительный клинический анализ вискоапплементарных и традиционного методов лечения остеоартроза коленных суставов **131**

В.В. ЦУРКО, Е.А. ЗАМЯТИНА, Г.Г. БАГИРОВА
Остеоартрит: ведение пациентов и приверженность к лечению **134**

Б.С. БЕЛОВ, Г.М. ТАРАСОВА, Д.С. БУХАНОВА
Пневмоцистная пневмония при ревматических заболеваниях: вопросы профилактики **138**

М.С. ЕЛИСЕЕВ
Уратснижающая терапия подагры: основные принципы и реальные возможности **144**

■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Ж.Е. БЕЛАЯ, Л.Я. РОЖИНСКАЯ
Диагностика и лечение пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и почечной недостаточностью. Возможности применения парикальцитола **151**

Т.П. БАРДЫМОВА, М.В. БЕРЕЗИНА, Е.В. БАТУНОВА, И.А. МИРОШНИЧЕНКО
Метаболические особенности пациентов с ожирением **157**

И.В. КОНОНЕНКО, О.М. СМЕРНОВА
Новый препарат в эволюции инсулинов длительного действия **160**

■ ДЕРМАТОЛОГИЯ

И.В. ХАМАГАНОВА
Терапия аллергодерматозов с применением комбинированного наружного средства **166**

Р.С. ФАССАХОВ
Пириитон цинка в комплексной терапии atopического дерматита: патогенетическое обоснование и результаты исследований **171**

■ УРОЛОГИЯ

Р.И. ОВЧИННИКОВ, А.Ю. ПОПОВА, С.И. ГАМИДОВ, А.В. КВАСОВ
Антиоксидантная терапия – ключ к лечению идиопатического мужского бесплодия **177**

■ ГИНЕКОЛОГИЯ

И.В. КУЗНЕЦОВА
Гормональная контрацепция как метод лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями **182**

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, М.Г. ВЕНЕДИКТОВА, А.Н. САРАНЦЕВ, К.В. МОРОЗОВА, А.Е. ЗЫКОВ, А.Ш. ХАСАН, Н.П. ПАНОВА, Ю.А. САВИНА, В.А. СУВорова
Опыт применения аминодигидрофалазиндиона натрия в составе комплексной терапии диспластических процессов эпителия шейки матки на фоне острого специфического воспаления **188**

М.А. ВИНОГРАДОВА
Железодефицитная анемия во время беременности: особенности терапии **194**

В.Е. БАЛАН, А.С. ЖУРАВЕЛЬ, Е.В. ТИХОМИРОВА, Е.М. ПАНИНА, В.В. ОВЧИННИКОВА
Современный взгляд на необходимость коррекции дефицита магния при беременности **198**

■ ПРАКТИКА

Т.В. КОСЕНКОВА, Н.П. КУПРИНА
Особенности реабилитационно-экспертного обследования пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы при направлении их на медико-социальную экспертизу **204**

С.В. ГАЦУРА, О.А. ГАЦУРА, А.Н. ГОЛОСОВА, Е.Ю. МАЙЧУК
Выбор лекарств выпускником медицинского вуза в избранных стандартных ситуациях амбулаторной практики **206**

■ ДИССЕРТАНТ

Т.М. ЧЕРНОВА, В.Н. ТИМЧЕНКО, А.В. ЧЕРНОВ
Радиотехнологии на службе здоровья человека **210**



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Леонова М.В., член-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профилактики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноварский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Наталия Марченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Ирина Филиппова, Юлия Чередищенко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 22 декабря 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 
© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filipova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Предлагаемый вам политематический номер выходит в преддверии нового, 2018 года. Мы надеемся, что уходящий год был удачным для вас и наполненным яркими событиями. Редакция журнала «Медицинский совет» сердечно поздравляет вас с наступающим Новым годом и Рождеством, желает вам здоровья, творческих успехов, плодотворной деятельности на вашем благородном поприще врача.

В настоящем номере мы постарались подобрать материалы по наиболее значимым направлениям кардиологии: оптимизация оценки тромбоцитопении у больных, принципы антиагрегантной терапии у больных атеросклерозом и др. (несомненный интерес для читателя вызовет статья, посвященная взаимосвязи постинфарктного ремоделирования миокарда и сердечно-сосудистого риска), гастроэнтерологии: принципы диагностики и лечения функционального запора, опыт лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori*. Следует обратить особое внимание на описание клинического случая острого гепатита С на фоне цирроза печени в исходе хронического гепатита С и на материал о симпозиуме, посвященном проблеме лечения метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, сердечно-сосудистыми осложнениями и ятрогенной коморбидностью.

Кроме того, в номере представлены статьи по акушерству и гинекологии, дерматологии, урологии и другим областям, и это далеко не полный перечень обсуждаемых проблем. Мы надеемся, что материалы данного номера расширят знания практикующего врача в области медицинской науки и позволят продолжить медицинское образование, необходимое врачу любой специальности.

Коллеги! Еще раз сердечно поздравляем вас с Новым годом и Рождеством! Всего вам самого доброго и светлого. Мы уверены, что наш журнал всегда будет вашим надежным помощником в вашей практической деятельности!

**Александр Николаевич Хитров,
шеф-редактор журнала «Медицинский совет»**

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПОЗВОЛИЛА ПОЛНОСТЬЮ ВЫЛЕЧИТЬ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

Успешно испытана экспериментальная генная терапия тяжелой формы гемофилии А. Новый препарат валоктокоджена роксапарво-век (valoctocogene roxaparvovect) обеспечил нормализацию уровня фактора свертывания крови VIII почти у всех участников клинических исследований I/II фазы. В материале, опубликованном разработчиком терапии, говорится, что у трех пациентов через 48 нед. после введения валоктокоджена роксапарво-век (4e13 вг/кг) медианное и среднее значение активности фактора VIII составило 49%, а медианное количество кровотечений (в пересчете на год) уже через 4 нед. после введения препарата снизилось до нуля (после повышения активности фактора VIII до 5%). До лечения медианная частота кровотечений равнялась 8,0, а инфузии с фактором VIII было необходимо проводить 155,5 раза в год. Повышенная доза препарата (6e13 вг/кг) была введена 7 пациентам, через 78 нед. у всех участников медиана и средняя активность фактора VIII составила 90 и 89% соответственно. В пересчете на год частота кровотечений и потребность во вливаниях фактора VIII упала до нуля. Представители компании подчеркнули беспрецедентную эффективность нового подхода к лечению гемофилии А и удобство его применения – для терапии требуется только одно введение ЛС. Стоит также отметить, что ни у одного из участников клинических исследований не было отмечено образование ингибиторов фактора свертывания крови VIII, а также ни один из пациентов не был досрочно исключен из программы испытаний из-за развития тяжелых побочных эффектов терапии.



ИСПЫТАНО НОВОЕ СРЕДСТВО ПРОТИВ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Представлены данные клинических исследований I фазы нового лекарственного препарата, предназначенного для терапии пациентов с мутацией гена IDH1 и рецидивом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), а также не ответивших на предыдущее лечение. Результаты испытаний были озвучены на конференции Американского общества гематологии. Согласно результатам КИ, из 125 участников на экспериментальный препарат ивосидениб (ivosidenib) ответили 30,4% пациентов (полный ответ и ответ с частичным гематологическим восстановлением). При частичном гематологическом ответе (8,8% из 30,4) количество лейкозных клеток находилось на умеренно низком уровне, общий ответ на лечение составил 41,6%. Средняя продолжительность ответа на лечение равнялась 9,3 мес. у пациентов с полным ответом, у пациентов с частичным гематологическим восстановлением этот показатель равнялся 6,5 мес. Мутации в гене IDH1 обнаружены в 15% ОМЛ de novo и 20% вторичных ОМЛ. Частота выявления возрастает по мере увеличения возраста больных. Ивосидениб является первым в своем классе пероральным селективным ингибитором IDH1 и может применяться при ОМЛ и солидных опухолях у пациентов с данной мутацией. Лекарственное средство уже получило статус орфанного от Администрации по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).



РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛ БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ В ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА В С ДЕЛЬТА-АГЕНТОМ

Объявлено о положительных промежуточных результатах клинического исследования 2b-фазы препарата Myrcludex B у пациентов с хроническим гепатитом В с δ -агентом. В исследование были включены 120 пациентов в 15 клинических центрах на территории России и Германии. Myrcludex B продемонстрировал хороший профиль безопасности терапии в течение 24 нед. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления или случаев досрочного завершения лечения, связанных с приемом исследуемого препарата. Приверженность пациентов к лечению была крайне высокой. Все группы пациентов, получавшие Myrcludex B, достигли первичной конечной точки: снижение уровня HDV РНК по ПЦР на $\geq 2 \log_{10}$ в них статистически значимо превосходило соответствующие показатели контрольной группы. У пациентов, получавших препарат в дозировке 10 мг, конечная точка была достигнута в 76,6% случаев в сравнении с 3,3% в контрольной группе. Снижение медианных значений HDV РНК в группе 10 мг препарата составило $2,7 \log_{10}$ в сравнении с $0,18 \log_{10}$ у пациентов контрольной группы. Выраженный ответ на лечение по биохимическим показателям был отмечен у пациентов из всех групп терапии с Myrcludex B и практически отсутствовал в контрольной группе. У 40% пациентов в группе 10 мг была отмечена нормализация АЛТ к 24-й нед. терапии в сравнении с 6,6% в контрольной группе. Медианные значения АЛТ в группе терапии 10 мг и в контрольной группе составили 43 и 76 Ед/л соответственно. Важно отметить, что в группах лечения препаратом Myrcludex B наблюдались значительные тенденции к снижению сте-

пени фиброза печени и внутрипеченочных уровней HDV РНК. Myrcludex B – это первый в своем классе препарат для терапии хронического вирусного гепатита В (HBV) и коинфекции с гепатитом D (HDV). Препарат блокирует общий для HBV и HDV рецептор входа в клетку и прерывает жизненный цикл обоих вирусов. Как показали исследования, при продолжительной терапии количество зараженных клеток снижается, что может привести к полному излечению гепатита или как минимум к контролю инфекционного воспаления в печени. Летом этого года лекарственное средство вошло в программу PRIME Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA), предназначенную для ускоренной регистрации инновационных ЛС. Несмотря на повсеместное внедрение вакцинации, хронический гепатит В до сих пор остается одной из нерешенных проблем медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, носителями вируса гепатита В являются около 2 млрд человек в мире, из них 400 млн страдают хронической формой заболевания. Каждый год в мире регистрируется около 50 млн новых случаев заболевания вирусом гепатита В, и около 2 млн человек ежегодно умирают от состояний, вызванных данной инфекцией. Совместная инфекция вирусом гепатита D, которая встречается приблизительно в 5% случаев, значительно утяжеляет течение заболевания и в два раза чаще приводит к развитию осложнений и летальности по сравнению с моноинфекцией. На данный момент для большинства больных гепатитом D возможности проведения специфического лечения ограничены или отсутствуют.



В США ОДОБРЕН НОВЫЙ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

По прогнозам аналитиков, продажи семаглутида достигнут 3,17 млрд долл. к 2023 г. Семаглутид предназначен для лечения диабета 2-го типа, его применение способствует снижению уровня глюкозы с минимальным риском развития гипогликемии. Стоимость нового лекарственного препарата составит 676 долл. По данным клинических исследований, у 69% пациентов, принимавших семаглутид по 0,5 мг, и у 78% больных, получавших препарат в дозировке 1 мг, было зафиксировано снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) ниже 7%, тогда как среди участников КИ из контрольной группы (ситаглиптин 100 мг) подобные успехи были отмечены только у 36%. В других клинических исследованиях было продемонстрировано, что риск развития тяжелых сердечно-сосудистых явлений (нелетальные инфаркт и инсульт) среди принимавших семаглутид был на 26% ниже, чем в плацебо-группе.



РОССИЙСКИЕ ЖЕНЩИНЫ НЕДООЦЕНИВАЮТ ВАЖНОСТЬ РЕГУЛЯРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ

Проведенное исследование позволило выяснить отношение жительниц городов России к собственному здоровью. Оказалось, что российские женщины знают, что нужно делать для поддержания хорошего самочувствия, однако далеко не всегда придерживаются этих правил и недооценивают важность регулярного посещения врача. В половине случаев (51%) опрошенные оценили свое здоровье как хорошее или очень хорошее, еще 42% респондентов в целом удовлетворены его состоянием. Три основных правила, которые горожанки назвали самыми важными для сохранения здоровья, – это здоровый сон (85%), своевременный отдых (80%) и отсутствие стресса (79%). Однако соблюдают эти правила только 36, 29 и 23% опрошенных соответственно. Чаще всего для поддержания здоровья жительницы России отказываются от курения (65%), чрезмерного употребления алкоголя (56%), а также стараются поддерживать оптимальный вес (41%) и выпивать достаточное количество жидкости (41%). Хотя женщины все больше задумываются о сохранении своего здоровья, только 44% опрошенных заявили о важности регулярных медицинских осмотров, а значимость ответственного самолечения оценили только 34% женщин. Полученные данные демонстрируют, что респонденты не готовы брать ответственность за собственное здоровье. Необходимо систематизировать подход и повышать роль не только женщин, но и всего населения в заботе о собственном здоровье. Одним из решений может быть внедрение в России концепции ответственного самолечения, которая призвана служить ориентиром для граждан в вопросах профилактических мероприятий, мониторинга состояния здоровья, приверженности назначенного врачом лечения, а также самостоятельной борьбы с легкими недомоганиями. В онлайн-опросе приняли участие более тысячи женщин – жительниц столицы (17% от числа всех опрошенных), городов-миллионников (29%) и других крупных городов с населением более 100 тыс. человек (54%). Для проведения исследования были выделены четыре возрастные группы: от 18 до 24 (19%), от 25 до 34 (35%), от 35 до 44 (25%) и от 44 до 55 (20%) лет.



Клиндацин® Б пролонг

Бутконазол + клиндамицин

Уникальное¹ сочетание клиндамицина и бутконазола для эмпирической терапии бактериальных, грибковых и смешанных инфекций влагалища

УДОБНО

1 раз в день

БЫСТРО

курс терапии – 3 дня

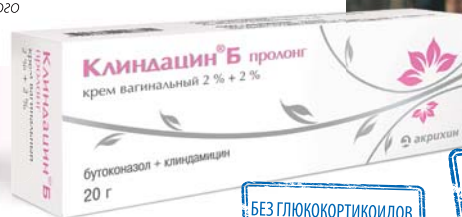
НАДЕЖНО

широкий спектр антибактериального и противогрибкового действия

Новая удобная упаковка 20 г для полного курса лечения – 3 дня
3 одноразовых аппликатора

акрихин
Люди заботятся о Людах

Информация предназначена для специалистов здравоохранения



БЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

ЗАПАТЕНТОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ
КЛИНДАМИЦИНА И БУТОКОНАЗОЛА²

¹ По данным сайта <http://grfs.rosminzdrav.ru> на 23.11.2017
² Патент № 2479305 С2



Легкое решение
для интимного
здоровья!

ФНС РАЗРАБОТАЛА МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРОВЕРКИ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВ

Федеральная налоговая служба (ФНС) выпустила единое мобильное приложение, с помощью которого можно проверить легальность лекарственных препаратов. Мобильное приложение «Проверка маркировки товаров» бесплатное, оно доступно для скачивания в Appstore и Google Play. Благодаря приложению любой покупатель сможет проверить легальность маркированного товара. Приложение считывает QR-код и выдает информацию с результатом проверки и описанием товара.

Если покупатель обнаружит какие-либо расхождения сведений о товаре с информацией в системе маркировки или не найдет нужной информации о товаре, то он может направить сообщение о нарушении прямо из приложения. Обращение гражданина будет рассмотрено контрольно-надзорными органами.



РОССИЙСКИЕ УЧЕНЫЕ СОЗДАЛИ РЕКОМБИНАНТНУЮ ВАКЦИНУ ОТ РОТАВИРУСА

Исследователи ФМБА России разработали вакцину от ротавирусной инфекции на основе генно-модифицированного белка. Такой подход позволяет снизить вероятность развития аллергических реакций по сравнению с распространенными живыми вакцинами.

На мировом рынке пока не представлены вакцины против ротавирусной инфекции, основанные на рекомбинантных белках. Основой российской разработки стал рекомбинантный белок FLiCVP6VP8.

На экспериментальной модели инфекции, вызванной мышьяком ротавирусом, ученые доказали, что вакцина формирует у животных уровень защиты, сопоставимый с эффектом от ротарикса (рекомендованный ВОЗ препарат). В настоящее время завершены доклинические испытания российской экспериментальной вакцины.

Для производства новой вакцины не требуется импортное сырье, что позволит не зависеть от зарубежных поставок. Это также обеспечит более низкую стоимость продукта, чем его импортных аналогов.



СМЕРТНОСТЬ ОТ ГРИППА ОКАЗАЛАСЬ ВЫШЕ, ЧЕМ ПРЕДПОЛАГАЛОСЬ РАНЕЕ

Американские ученые пересмотрели в сторону повышения данные по смертности от сезонного гриппа. Согласно обновленным данным CDC, ежегодно от гриппа умирает 291–646 тыс. человек во всем мире, в зависимости от циркулирующего вируса.

Раньше ученые говорили о 250–500 тыс. случаев летальных исходов вирусного заболевания. Как отмечают в CDC, большинство смертей приходится на людей в возрасте старше 75 лет, а также на население беднейших регионов планеты. Наиболее опасным с точки зрения смертности от гриппа считается регион Африки, расположенный южнее Сахары. За ним следуют Восточное Средиземноморье и Юго-Восточная Азия. В США также прогнозируют тяжелый эпидемический сезон 2017–2018 гг., который уже начался в Северном полушарии. Неблагоприятный прогноз был дан после выявления низкой эффективности вакцины против гриппа H3N2, которая использовалась в 2017 г. в Австралии и используется сейчас в Северном полушарии. Специалисты отмечают, что во время эпидемического сезона в Австралии было зарегистрировано большое количество лабораторно подтвержденных случаев гриппа и летальных исходов.



«ЗЕМСКИЙ ДОКТОР» ПРИДЕТ В МОНОГОРОДА

Программа «Земский доктор» будет распространена в 2018 г. на моногорода численностью до 50 тыс. человек. Планируется расширить территориальное действие программы на моногорода с населением менее 50 тыс. человек и включить в программу должности фельдшеров с размером единовременной компенсационной выплаты в размере 500 тыс. руб. в год.

Больше 26 тыс. молодых врачей-специалистов уже приступили к работе в сельской местности в рамках программы «Земский доктор», которая действует с 2012 г.

Каждый врач, готовый ехать работать в сельскую местность, может получить 1 млн руб. в качестве подъемных. Условиями для их получения являются возраст до 50 лет, наличие высшего образования и заключение договора с властями региона минимум на пять лет.



ОБЪЕМ ПРОИЗВОДСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДТЕХНИКИ ВЫРОС НА 22,5%

По итогам прошлого года общий объем отечественного производства медицинской техники и медизделий вырос на 22,5% и составил 53,4 млрд руб. Доля отечественной продукции данного направления составила 20% в 2016 г. по сравнению с 15,6% в 2012 г. Такие данные были приведены на круглом столе «Развитие отечественной медицинской промышленности для диагностики и оказания первой медицинской помощи» в рамках VIII Всероссийского конгресса пациентов.

В прошлом году на российский рынок выведено 36 импортозамещающих медицинских изделий. Это система визуализации рентгеновских изображений, сосудистые стенты, протезы клапанов сердца, пациентские мониторы, микроскопы, малогабаритные автоматические дефибрилляторы.

Как отметили участники мероприятия, для развития медицинской промышленности важно принятие федерального закона об обращении медицинских изделий. Кроме того, предложено создать рабочую группу с участием пациентского сообщества и предприятий медицинской промышленности, которая будет осуществлять мониторинг госзакупок конкурентоспособных медизделий, способных заменить импортные. Участники уверены, что политика приоритета локальной продукции позволит обеспечить здравоохранение качественными изделиями по разумным ценам.



ПОМОГАЕТ БОРОТЬСЯ С **3 СИМПТОМАМИ** НАСМОРКА*



- ✓ **ЗАЛОЖЕННОСТЬ**
- ✓ **ТЕЧЕНИЕ ИЗ НОСА**
- ✓ **ОТЕК**

*Инструкция по медицинскому применению препарата РУ ЛП-002976 от 27.04.2015.
Товарный знак принадлежит или используется группой компаний ГлаксоСмитКляйн.
CHRU/CHOTRI/0048/17

РОССИЯ ПРИСОЕДИНИЛАСЬ К МЕЖДУНАРОДНОЙ БОРЬБЕ С ФАЛЬСИФИКАТАМИ

Государственная дума ратифицировала конвенцию Совета Европы о борьбе с фальсификацией медицинской продукции и со сходными преступлениями, угрожающими здоровью населения. Документ, ставший первым общеевропейским соглашением в сфере борьбы с фальсификацией медицинской продукции, был разработан по инициативе и при активном участии России. Конвенция направлена на активизацию на новом уровне межгосударственных механизмов защиты населения от рисков, связанных с оборотом фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств и медицинских изделий. Основной целью соглашения является установление уголовной ответственности за фальсификацию медицинской продукции и за сходные преступления, в т. ч. за производство, хранение, реализацию и подделку документации и упаковки. Конвенция также защищает права пострадавших от этих правонарушений, развивает сотрудничество в сфере борьбы с подделкой медицинской продукции на государственном и международном уровне.



РОСПОТРЕБНАДЗОРУ И РОСЗДРАВНАДЗОРУ РЕКОМЕНДОВАНО УСИЛИТЬ КОНТРОЛЬ ЗА ОБОРОТОМ НЕКАЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВ

Президиум совета законодателей при Федеральном собрании РФ рекомендовал Росздравнадзору и Роспотребнадзору усилить контроль по противодействию обороту фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств и пищевых продуктов. Отмечается, что органам государственной власти субъектов РФ рекомендуется уделять особое внимание подготовке и реализации мер по противодействию обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных лекарственных средств и пищевых продуктов, в т. ч. по профилактике указанного незаконного оборота и мер по работе с бизнес-сообществом и потребителями.



ВОЗ ЕЖЕГОДНО РЕГИСТРИРУЕТ ОКОЛО 10 МЛН НОВЫХ СЛУЧАЕВ ДЕМЕНЦИИ

Во всем мире проживает примерно 50 млн человек, страдающих деменцией, причем 60% из них приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. Каждый год выявляется 10 млн новых случаев деменции, подсчитали во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

По оценкам ВОЗ, доля общего населения в возрасте 60 лет и старше с деменцией составляет от 5 до 8 человек на каждые 100 человек. Согласно текущему прогнозу, общее число людей с деменцией составит около 82 млн человек в 2030 г. и 132 млн – к 2050 г. В первую очередь это будет обусловлено увеличением количества пациентов в странах с низким и средним уровнем дохода.

Деменция оказывает значительное социальное и экономическое воздействие с точки зрения медицинских расходов, расходов на социальную помощь и неофициальную помощь. В 2015 г. общие глобальные расходы на деменцию оценивались в 818 млрд долл., что соответствует 1,1% всемирного ВВП. Общие расходы варьировались от 0,2% ВВП в странах с низким уровнем дохода до 1,4% ВВП в странах с высоким уровнем дохода.



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СВИНКОЙ В РОССИИ ВЫРОСЛА В ПЯТЬ РАЗ

За 10 мес. 2017 г. распространенность паротита в России выросла в пять раз по сравнению с аналогичным периодом 2016 г.

Заболеваемость эпидемическим паротитом в январе – октябре 2017 г. по сравнению с аналогичным периодом прошлого года возросла в 5 раз и составила 2,70 на 100 тыс. населения (2016 г. – 0,54). Всего зарегистрировано 3 948 случаев заболевания, в т. ч. у детей до 17 лет – 1 877 случаев (в 2016 г. – 788 и 455 случаев соответственно). Самая высокая заболеваемость паротитом зафиксирована в Чечне, Дагестане и Астраханской области. Роспотребнадзор также сообщил о выросшем почти в полтора раза уровне заболеваемости острым гепатитом А. Заболеваемость острым гепатитом А в январе – октябре 2017 г. составила 5,06 на 100 тыс. населения против 3,43 за аналогичный период 2016 г. (рост на 47,7%).

Высокие показатели распространенности гепатита А зафиксированы в Удмуртии, Пермском крае, Пензенской, Новгородской, Ивановской, Иркутской, Архангельской, Калужской, Новосибирской и некоторых других областях. На 13,5% в целом по стране выросла и заболеваемость менингококковой инфекцией.



РОСЗДРАВНАДЗОР НАМЕРЕН ПОВЫСИТЬ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ВАКЦИН

На рассмотрение правительства РФ направлена разработанная Росздравнадзором законодательная инициатива о повышении ответственности производителей иммунобиологических препаратов и лиц, осуществляющих их ввоз в страну.

Документ, в частности, предусматривает госрегулирование впервые ввозимых на территорию РФ или впервые вводимых в гражданский оборот иммунобиологических препаратов. Сейчас все производители проводят испытание таких средств в своих лабораториях.

Согласно законопроекту, результаты испытаний, а также заключение уполномоченного лица производители обязаны передать в Росздравнадзор, на основании чего федеральный орган будет выдавать разрешение о введении иммунобиологических препаратов в гражданский оборот. В пояснительной записке отмечается, что широта использования иммунобиологических препаратов требует особого подхода со стороны государства.

В то же время данный законопроект позволит перейти от системы тотального контроля лекарственных средств к системе выборочного контроля.





Фенистил* гель 3 в 1:

- Успокаивает зуд¹
- Уменьшает раздражение¹
- Охлаждает кожу¹

П N011663/02 от 01.04.11



с **1-го**
месяца
жизни

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Фенистил гель

* Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлaxoСмитКляйн

АО "ГлaxoСмитКляйн Хелскер" РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, +7 495 777 98 50. CHRUS/CHFENI/0034/17

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПОВЫШЕННЫЙ САХАР У БЕРЕМЕННЫХ УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У МЛАДЕНЦА

Женщины с диабетом сталкиваются с повышенным риском рождения детей с пороками сердца. Однако большинство женщин, у которых есть ребенок с врожденным пороком сердца, не имеют диабета. Риск развития порока сердца у ребенка можно оценить по уровню сахара в крови беременных женщин, не страдающих диабетом, в течение первого триместра беременности. Ученые проанализировали медицинские записи более 19 тыс. пар матерей и их детей, родившихся между 2009 и 2015 гг. В исследование не были включены младенцы с определенными генетическими заболеваниями, а также матери, у которых были чрезвычайно низкие или высокие показатели массы тела. Из включенных в исследование малышей у 811 были диагностированы врожденные пороки сердца, а у остальных более 18 тыс. не были. Исследователи проанализировали уровни глюкозы во всех пробах крови матерей, взятых за четыре недели до предполагаемой даты зачатия и до конца 14-й недели беременности. Далее исключены женщины, у которых был диабет до беременности или развился во время нее. Результаты показали, что риск рождения ребенка с врожденным пороком сердца увеличивается на 8% при каждом увеличении глюкозы на 10 мг/дл крови на ранних стадиях беременности.



ПРИМЕРНО ТРЕТЬ ПАЦИЕНТОВ ОТКАЗЫВАЕТСЯ ОТ ТЕРАПИИ ДИАБЕТА ИЗ-ЗА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Ученые подсчитали частоту отказа от медикаментозной терапии диабета 2-го типа из-за развития побочных эффектов. Авторы исследования проанализировали медицинскую информацию 1,6 млн пациентов с диабетом 2-го типа, принимавших участие в 48 клинических и наблюдательных исследованиях приверженности терапии инъекционными и пероральными препаратами. Чаще всего из-за побочных эффектов пациенты прекращают принимать метформин (в 30% случаев), на втором месте оказались препараты из класса производных сульфонилмочевины – больные в 23% случаев бросают терапию из-за нежелательных явлений. Еще около 20% больных по этой причине перестают принимать пиоглитазон. Наиболее высокая приверженность терапии наблюдалась среди пациентов, использовавших препараты из нового класса глиптинов (ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа), в этом случае показатель отказа от лечения из-за побочных эффектов составил только 10–20%.



ПРАВИТЕЛЬСТВО УТВЕРДИЛО ПРАВИЛА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЭЛЕКТРОННЫХ БОЛЬНИЧНЫХ

Постановлением от 16 декабря 2017 г. кабинет министров утвердил правила информационного взаимодействия страховщика, страхователей, медицинских организаций и федеральных государственных учреждений медико-социальной экспертизы по обмену сведениями в целях формирования листа нетрудоспособности в форме электронного документа. Для взаимодействия будет использоваться создающаяся информационная система «Соцстрах», оператором которой будет Фонд социального страхования. Для формирования электронного листа участникам информационного взаимодействия в систему «Соцстрах» необходимо будет ввести сведения о медицинской организации, временной нетрудоспособности, беременности и родах застрахованного лица, сведения, касающиеся проведения медико-социальной экспертизы застрахованного лица, сведения, необходимые для исчисления пособия по временной нетрудоспособности, беременности и родам, другие сведения.



АМЕРИКАНСКИЕ УЧЕНЫЕ ОТКРЫЛИ НОВЫЙ СПОСОБ УСИЛИТЬ ЭФФЕКТ АНТИБИОТИКОВ

Ученых Массачусетского технологического института и Гарвардского университета интересовало повышение чувствительности патогенов к хинолонам. Хинолоны работают, вмешиваясь в работу бактериальных энзимов, топоизомераз. Ученые добавили молекулу – конечный акцептор электронов. Она способствует клеточному дыханию таким образом, что бактерии при этом извлекают энергию из сахара. Были проведены тесты с бактериальными колониями высокой плотности. Оказалось, хинолоны вместе с сахаром и фумаровой кислотой – достаточно мощная комбинация для уничтожения устойчивого патогена.



ПЕРВАЯ АМЕРИКАНСКАЯ ПАЦИЕНТКА РОДИЛА РЕБЕНКА ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ МАТКИ

В Медицинском центре Бэйлорского университета женщина, перенесшая трансплантацию матки, смогла выносить и родить здорового ребенка. Для США это первый подобный случай. В рамках клинических исследований трансплантация матки была уже проведена 8 пациенткам из 10 участниц. В трех случаях пересаженный орган пришлось удалить, еще одна участница в настоящее время беременна. СМИ сообщают, что родившая женщина получила орган от 36-летней медицинской сестры, у которой есть два собственных ребенка. Первый случай рождения живого ребенка после трансплантации матки был зарегистрирован в Швеции в сентябре 2014 г. Тогда 36-летняя пациентка родила здорового ребенка весом 1 775 г посредством кесарева сечения, матка была ей пересажена от 61-летней женщины. В США первая операция по пересадке органа была проведена в 2016 г. от мертвого донора. Трансплантация не обеспечивает связь между полостью матки и фаллопиевыми трубами, поэтому женщины не могут забеременеть естественным образом. Однако, т. к. пациентки имеют функционирующие яичники, для их оплодотворения может быть применена технология ЭКО. Подсадку эмбриона проводят примерно через год после трансплантации матки. После одной-двух успешных беременностей матку удаляют.



Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



АТОРВАСТАТИН

Разумная альтернатива
известным западным брендам



МНН: аторвастатин

Фармгруппа:
гиполипидемическое средство,
ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы

Показания к применению: первичная
гиперхолестеринемия, смешанная
гиперлипидемия*

Форма выпуска:
таблетки, покрытые
пленочной
оболочкой,
10 и 20 мг № 30,
20 мг № 90

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ВРАЧИ ВЫПУСТИЛИ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ

Ученые до сих пор не пришли к единому мнению о рисках воздействия радиочастотного излучения мобильного телефона на здоровье человека. Калифорнийский департамент общественного здравоохранения (CDPH) выпустил рекомендации, призванные помочь людям уменьшить возможный вред. Некоторые исследования показывают, что долгое и частое употребление мобильных телефонов, особенно у детей, может привести к проблемам со здоровьем, в том числе снижению слуха и обучаемости, потере внимания, поведенческим проблемам, нарушениям сна, а также увеличению риска развития рака. Специалисты здравоохранения советуют держать телефон подальше от тела, а на ночь класть его не ближе чем на расстоянии вытянутой руки. Кроме того, нужно использовать гарнитуру, чтобы меньше держать телефон возле головы, а также не носить его в карманах, а класть в сумку. Когда сигнал от сотовых вышек слабее, телефон использует больше энергии, чтобы не потерять его совсем. При просмотре фильмов или прослушивании аудиозаписей рекомендуется сначала загрузить их, переключить на режим в самолете, а затем уже смотреть или слушать.



ФИНАНСИРОВАНИЕ БЕСПЛАТНОЙ МЕДПОМОЩИ В 2018 ГОДУ БУДЕТ УВЕЛИЧЕНО НА 21,5%

Расходы на программу госгарантий бесплатной медицинской помощи на 2018 г. увеличились по сравнению с 2017 г. на 15%, а за счет ОМС – на 21,5%. Такой рост финансирования позволит улучшить качество оказываемой медпомощи, увеличить ее доступность и обеспеченность лекарствами из перечня ЖНВЛП, а также увеличить тарифы на все виды медицинской помощи в ОМС. Кроме того, это позволит повысить зарплаты медработникам.

Значительно вырос объем финансирования в 2018 г. скорой помощи. Увеличены транспортные расходы и возможность применять лекарственные препараты из обновленного перечня ЖНВЛП. Увеличение финансирования дневных стационаров для онкобольных поможет предоставлять им более дорогостоящую и качественную химиотерапевтическую помощь. Кроме того, вырастут тарифы для амбулаторных услуг и дневных стационаров.

Медицинская реабилитация с будущего года будет оплачиваться по трем основным направлениям: болезни центральной и периферической нервной системы, болезни опорно-двигательного аппарата и соматические заболевания. В 5 раз увеличилось число клинико-статистических групп – до 15 групп по этим направлениям, являющимся показаниями для медреабилитации. Ее тариф увеличен на 30–40%. Впервые предполагается, что не менее четверти объема реабилитации должно приходиться на детское население.



ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ ВОЛНЫ МОГУТ СТАТЬ ПРИЧИНОЙ ВЫКИДЫШЕЙ

Бытовые приборы, устройства беспроводной связи, линии электропередач испускают неионизирующее электромагнитное излучение, опасное для беременных женщин, предупреждают американские ученые. Был проведен эксперимент с участием более 900 беременных. Они постоянно носили с собой устройства, фиксирующие интенсивность электромагнитного излучения. При этом они вели дневник, описывая свой распорядок дня и самочувствие. Оказалось, у женщин, испытывавших на себе слабое воздействие электромагнитных полей, выкидыш произошел в 10,4% случаев. Высокая интенсивность воздействия повышала показатель выкидышей до 24,2%.



ЛАКТОБАКТЕРИИ ОКАЗАЛИСЬ УНИВЕРСАЛЬНОЙ ЗАЩИТОЙ ПРОТИВ ВИРУСОВ ГРИППА

Молочнокислые бактерии, обычно используемые в качестве пробиотиков для улучшения состояния пищеварительного тракта, могут защитить от различных подтипов вируса гриппа А. Они дают снижение веса после инфицирования вирусом и сокращение показателей размножения вируса в легких, доказал Университет Джорджии. У вируса гриппа типа А много подтипов, определяемых белками на поверхности вируса – гемагглютинином (НА) и нейраминидазой (НА).

Всего 18 разных подтипов НА и 11 подтипов НА. Такое разнообразие подталкивает к поискам универсальных средств против гриппа. Специалисты установили: ферментированные овощи и молочные продукты содержат разнообразные молочнокислые бактерии.

Некоторые штаммы молочнокислых бактерий обеспечивают частичную защиту от бактериальных инфекционных заболеваний, таких как *Streptococcus pneumoniae*, а также вирусов, вызывающих простуду и грипп.

Исследователи изучили противовирусные свойства штамма молочнокислых бактерий *Lactobacillus casei* DK128 (DK128), изолированного из ферментированных овощей, в отношении вирусов гриппа. Ученые заражали мышей вирусом гриппа типа А (смертельная доза H3N2 или H1N1). Животным вводился штамм DK128 интраназально, что давало иммунный ответ широкого спектра действия. В частности, повышалась концентрация клеток-макрофагов в альвеолах легких и дыхательных путей.

Появлялись специфические антитела, падал уровень провоспалительных цитокинов и клеток врожденного иммунитета. Также у животных развивался вторичный иммунитет к вирусной инфекции, вызванной другими подтипами гриппа. Помимо того, что животные, получавшие после инфицирования гриппом лактобактерии, выживали, они теряли 10–12% веса. Если бактерии им давали до инфицирования, то в их легких было примерно на 18% меньше вирусов гриппа, чем у контрольной группы.





Плюс 451 мкг Метафолина®¹ каждый день

ДЖЕС® Плюс: ДЖЕС® для Новой Жизни

ДЖЕС® Плюс – это хорошо известный препарат ДЖЕС® плюс важный женский витамин В₉ (Метафолин®¹):

- лечение умеренной формы акне²
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома²
- рекомендованная для женщин репродуктивного возраста суточная доза фолатов³

ПЕРВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ СЕЙЧАС И ЗАБОТИТСЯ О БУДУЩИХ ДЕТАХ*.²

Джес®Плюс. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая активная комбинированная таблетка содержит в качестве действующего вещества дроспиренон (микроинкапсулированный) 3,000 мг; этинилэстрадиол бетадекс клатрат (микроинкапсулированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,020 мг; кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. Каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит кальция левомефолат [Метафолин®] (микроинкапсулированный) 0,451 мг. **Показания к применению.** Контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме; контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris); контрацепция у женщин с дефицитом фолатов; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). **Противопоказания.** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения — в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицериде-

мией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); тяжелая и/или острая почечная недостаточность; надпочечниковая недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона или этинилэстрадиола, или любого из вспомогательных веществ препарата. Препарат содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью:** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение, ожирение, дислипидемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, несложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицери-

демия; заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовой период, не ранее 21–28 дня после родов, при отсутствии грудного вскармливания. **Способ применения:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие.** Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие: тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные (ациклические) маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза. Также часто отмечались перепады настроения, головная боль, болезненность молочных желез, отсутствие менструальноподобного кровотечения. **Регистрационный номер:** ЛП-001189, актуальная версия инструкции от 05.09.2017. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

L-RUMJKT03.2017.0107

Реклама

*Фолаты снижают риск рождения детей с дефектом нервной трубки¹. ¹ Левомефолат кальция (Метафолин®) зарегистрирован и поставляется компанией Merck & Co, Швейцария. Метафолин® — зарегистрированная торговая марка Merck KGaA, Германия. ² Инструкция по применению лекарственного препарата Джес® Плюс от 05.09.2017 г. (При правильном применении препарата индекс Перля составляет <1). ³ Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement, // Ann Intern Med. 2009; 150(9): 626–31.



Н.Ю. СЕМИГОЛОВСКИЙ^{1,2}, д.м.н., профессор, Т.В. ВАВИЛОВА³, д.м.н., профессор, В.А. КАЩЕНКО^{1,2}, д.м.н., С.Н. СЕМИГОЛОВСКИЙ², А.А. САПЕГИН¹, к.м.н.

¹ Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЕЕ ОЦЕНКИ

Анализ распространенности тромбоцитопении в многопрофильном стационаре, где лечится около 25 000 больных в год, показывает, что от 1,15 до 1,45% пациентов имеют опасное снижение тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Так, 40,2% из них (в среднем 127 человек в год) получают гепарин и могут потенциально рассматриваться как больные, подозрительные на гепарининдуцированную тромбоцитопению (ГИТ). Своевременное выявление таких пациентов, применение двух правил – 4Т и «100–5–100» – позволяет не пропустить больного с развитием ГИТ, вовремя перейти на альтернативные антикоагулянты и при необходимости прекратить промывание венозных катетеров раствором гепарина. Такая тактика позволяет уменьшить количество пациентов, получающих гепарин и имеющих тромбоцитопению ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, почти в 3 раза как в общебольничных, так и в реанимационных отделениях за 3 года использования указанной тактики.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), лекарственная тромбоцитопения, гепарины, иммунодиагностика, тромбоз, оригинальное Правило экспресс-диагностики ГИТ «100-5-100».

N.Yu. SEMIGOLOVSKII¹, MD, Prof., T.V. VAVILOVA³, MD, Prof., V.A. KASHCHENKO^{1,2}, MD, S.N. SEMIGOLOVSKII², A.A. SAPEGIN¹, PhD in Medicine

¹ Sokolov' Hospital №122 of Federal Medical and Biological Agency

² Sankt-Petersburg State University

³ Almazov' National Medical Research Centre

THROMBOCYTOPENIA IN THE STRUCTURE OF HEMATOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS OF A MULTIPROFILE HOSPITAL AND POSSIBLE WAYS TO OPTIMIZE ITS EVALUATION

Analysis of the prevalence of thrombocytopenia in a multidisciplinary hospital, where it is treated about 25,000 patients a year, shows that from 1.15% to 1.45% of patients have threat reduction platelets less than $100 \times 10^9/\text{L}$. 40.2% of them (on average, 127 people per year) receive heparin and can potentially be seen as patients that are suspected to heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Timely identification of such patients, the use of two rules – 4T and «100–5–100» allows you not to miss the patient with the development of HIT, time to switch to alternative anticoagulants and, if necessary, to stop the flushing of venous catheters with heparin solution. This tactic allows to reduce the number of patients, receiving heparin and thrombocytopenia below $100 \times 10^9/\text{L}$, almost 3 times as took place among hospitalized and patients in intensive care units in 3 years of using the mentioned tactics.

Keywords: thrombocytopenia, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), drug-induced thrombocytopenia, heparins, immunodiagnostics, thrombosis, the original «Rule» of HIT diagnostics «100-5-100».

Выраженная тромбоцитопения резко повышает госпитальную летальность, особенно у пациентов общехирургического, сосудистого, ортопедического и травматологического профилей. Причины тромбоцитопении у госпитализированных больных многочисленны. Некоторые из них носят временный характер или являются модифицируемыми, другие связаны с основным заболеванием или развиваются самостоятельно и независимо от болезни под действием внешних факторов (табл. 1).

В ряде случаев тромбоцитопения связана с приемом лекарственных препаратов, которых насчитывается более 100; они широко распространены в клинической практике – блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, абциксимаб, тирофибан, клопидогрел, хинидин, новокаиномид, триметоприм, амринон, дипиридамол, препараты золота и платины, нестероидные противовоспалительные сред-

ства (включая аспирин и ибупрофен), ванкомицин, рифампицин, сульфаметоксазол, пенициллиновые и противосудорожные препараты (карбамазепин) [1, 5–7, 11, 14, 17, 31]. Механизм тромбоцитопении в ряде случаев может носить аутоиммунный характер и быть связанным с выработкой антитромбоцитарных аутоантител (класс IgG) в высоком титре [14].

Одной из причин развития лекарственной тромбоцитопении может выступать применение гепарина. Существует 2 типа тромбоцитопений, возникающих в ответ на введение гепаринов. Они различаются по механизмам развития, скорости падения уровня тромбоцитов, прогнозу и принципам лечения.

Первый тип – гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения (ГАТ) – возникает у 10–30% больных в первые дни после введения первой дозы гепарина, сопровождается снижением количества тромбоцитов на

10–30%, носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения, кроме отмены препарата. Ее механизмом считают прямую активацию тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y₁₂ и IIb/IIIa, что ведет к агрегации тромбоцитов. Тромбозы при этом виде развиваются редко.

Второй тип – гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – представляет собой иммуноспецифическую реакцию, связанную с образованием аутоантител к комплексу гепарина и 4-тромбоцитарного фактора (ТФ4). ГИТ возникает в течение 5 и более (до 15) суток у 1–5% пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) и до 1% – у леченных низкомолекулярными гепаринами (НМГ), парадоксально сопровождаясь не кровотечением, а тромбозами, с резким падением уровня тромбоцитов (на 50% и более). Риск тромбоза при ГИТ варьирует от 35 до 50% [24]. У 5–10% больных ГИТ наблюдается снижение фибриногена, указывающее, в частности, на развитие диссеминированного внутрисосудистого свер-

тывания (ДВС) [30]. Венозные тромбозы преобладают над артериальными, особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. Нередки инсульты, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, позвоночной артерии, центральных катетеров и т.д. Задержка с диагностикой и отменой гепарина, введение тромбоконцентрата, неназначение альтернативных антикоагулянтов ухудшают прогноз и повышают летальность [4, 9, 12, 13, 16, 20, 21, 23, 32].

Диагностика ГИТ затруднена. Правильный диагноз возможен только при совместной работе врачей клиники и лаборатории. Современные рекомендации предлагают использовать Шкалу 4Т предтестовой вероятности ГИТ [10, 34], которая предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, что в известной мере затрудняет ее использование. Так, для того чтобы оценить признак «Другие причины тромбоцитопении», надо располагать знаниями в разнообразных сферах медицины (от гемато-

логии, акушерства и онкологии до токсикологии, гепатологии, инфекционных болезней и интенсивной терапии). В разделе «Время манифестации» этой Шкалы имеется указание на рискованные сроки использования гепарина в пределах последних 30 дней от предыдущего введения, а не 100 дней, как это было установлено позже [35].

В обзоре литературы по ГИТ 2016 г. [24] авторы указывают, что это потенциально смертельное осложнение гепаринотерапии требует особой бдительности, причем нечеткости диагностики, как и понимания патогенеза ГИТ (*misdiagnosis of the syndrome, as well as misunderstanding of the disease process*), продолжают способствовать ее распространенности и связанной с ГИТ летальности. Дополнительные расходы на лечение 1 больного с ГИТ могут составить, по подсчетам немецких исследователей, до 0,5 млн рублей [26].

Проблемы связаны также и с трудностями лабораторных исследований. Существующие методы могут либо исключать ГИТ (исследования point-of-care из капиллярной крови и сыворотки, например, Stick-Expert компании Diagnostica Stago с удовлетворительной чувствительностью, специфичностью и отрицательным прогностическим значением), либо подтверждать наличие антител. В последнем случае используются дорогостоящие и технологически сложные лабораторные тесты, требующие специального оборудования и

Таблица 1. Основные причины тромбоцитопении (по [2, 15])

Патогенетические механизмы	Причины и клинические состояния, вызвавшие тромбоцитопению
1. гемодилюция	• инфузия жидкостей • переливание плазмы и эритроконцентратов
2. повышение потребления тромбоцитов	• большие кровотечения • сепсис, септический шок (бактериемия, грибковый сепсис) • малярия (в эндемичных районах) • острый синдром ДВС (травма, ожоги, шок, инфекция, промиелоцитарная лейкемия, осложнения беременности (HELLP-синдром, эклампсия, эмболия околоплодными водами), гемофагоцитоз • хронический ДВС (опухоли, большая аневризма аорты, большая гемангиома) • гиперфибринолиз (цирроз печени, метастазы рака простаты/яичников) • тромботические микроциркуляторные расстройства (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром) • экстракорпоральное кровообращение с большой экспозицией поверхности (гемофильтрация, экстракорпоральное легочное вспомогательное кровообращение) • внутрисосудистые приспособления (внутриаортальное баллонная контрпульсация, искусственные желудочки сердца) • тяжелая легочная эмболия/тромбоз
3. повышенное разрушение тромбоцитов	• тяжелые инфекции (сепсис, геморрагическая лихорадка – вирус Денге, Зика, перекрестные антитела) • лекарственная тромбоцитопения, включая гепарин-индуцированную • аутоиммунная тромбоцитопения (аутоантитела к тромбоцитам) • активная и пассивная посттрансфузионная пурпура (тромбоцитарные алло-антитела) • идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
4. пониженное производство тромбоцитов	• токсическое воздействие на костный мозг (интоксикация, лекарства) • апластическая анемия, миелодисплазия и лейкоз • тяжелые инфекции (бактериальные токсины) • раковая инфильтрация костного мозга • хронические болезни печени и хр. алкоголизм • действие радиации • отсроченное приживление после пересадки костного мозга
5. повышение секвестрации тромбоцитов	• гипотермия • гиперспленизм • заболевания печени
6. псевдо-тромбоцитопения	• сгустки в пробе крови, индуцированное ЭДТА ex vivo слипание (clumping) тромбоцитов

навыка персонала. Результат не может быть получен в экспресс-режиме, так как требует накопления проб биологического материала, ответ получается отсроченным. Наиболее доступным является количественное измерение суммарных антител к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор-4 (PF4-H) методом иммунотурбидиметрии (на аппарате ACL-TOP 700, реагенты IL Werfen, Испания).

Цель работы: изучить распространенность и вероятные причины тромбоцитопении в ходе анализа 3-летнего наблюдения за пациентами многопрофильного стационара для выбора оптимальной тактики диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели был проведен анализ результатов лабораторных исследований у пациентов многопрофильного стационара за 2013, 2014 и 2015 гг. с выявленной выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$). Проведено ретроспективное изучение историй болезни этих пациентов. Диагнозы выставлялись на основании совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с нозологическим принципом. Были выделены 2 группы больных: 1-я

группа – пациенты, получавшие нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ), 2-я группа – больные без гепаринотерапии. Рассмотрены также подгруппы больных хирургического и терапевтического профиля.

Для дополнительной оценки больных с тромбоцитопенией эмпирическим путем на основании анализа литературы и собственного опыта нами было сформулировано мнемоническое правило, названное «Правило 100–50–100», призванное дополнительно насторожить лечащих врачей и сотрудников лаборатории в плане риска развития ГИТ для принятия соответствующего клинического решения. «Правило» включает 3 оценочных значения: падение уровня тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день после начала терапии гепарином или в пределах 100 дней от его предшествующего использования. Указанные в «Правило» сроки приводятся в современной литературе по ГИТ и являются общепризнанными [33, 35].

У части больных предполагаемая ГИТ была подтверждена количественным иммунотестом с измерением суммарных антител к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор-4 (PF4-H) на аппарате ACL-TOP 700. Реагенты были предоставлены фирмой IL Werfen, Испания. Референсные пределы 0–1,0 МЕ/мл.

Таблица 2. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) по отделениям многопрофильного стационара в 2013/2014/2015 гг.

Профиль отделения	НФГ или НМГ	Без гепаринотерапии	Всего
Терапия			
кардиологическое	34/18/17 = 69	4/-/8 = 12	38/18/25 = 81
неврологическое	24/16/13 = 53	16/6/6 = 28	40/22/19 = 81
онкологическое (химиотерапия)	6/29/25 = 60	16/50/55 = 121	22/79/80 = 181
терапевтическое	3/3/5 = 11	36/31/32 = 99	39/34/37 = 110
дерматологическое	-/-/1 = 1	-/5/- = 5	-/5/1 = 6
<i>Итого:</i>	67/66/61 = 194	72/92/101 = 265	139/158/162 = 459
Хирургия			
кардиохирургическое	52/13/10 = 75	11/2/8 = 21	63/15/18 = 96
сосудистое	26/3/3 = 32	-/-/6 = 6	26/3/9 = 38
травматологическое	24/10/3 = 37	14/7/8 = 29	38/17/11 = 66
урологическое	10/4/2 = 16	19/10/15 = 44	29/14/17 = 60
хирургическое	10/14/4 = 28	56/55/59 = 170	66/69/63 = 198
гинекологическое	-/-/- = 0	4/9/5 = 18	4/9/5 = 18
оториноларингологическое	-/-/- = 0	-/2/6 = 8	-/2/6 = 8
офтальмологическое	-/-/- = 0	2/1/4 = 7	2/1/4 = 7
<i>Итого:</i>	122/44/22 = 188	106/86/111 = 303	228/130/133 = 491
Всего:	189/110/83 = 382	178/178/212 = 568	367/288/295 = 950

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По итогам анализа указанного пула лабораторных данных тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$ выявлена в 5 018 образцах крови, полученных у 950 больных (367, 288 и 295 в 2013, 2014 и 2015 гг., соответственно), что составило 1,3% всех госпитализированных. В таблице 2 представлено распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по профильным отделениям стационара.

Примерно две трети пациентов (59,8%) составили больные различных профилей, не получавшие гепарины (568 из 950). Возможные причины снижения количества тромбоцитов обсуждены ранее (табл. 1).

Более половины пациентов (53,3%) в выборке «негепариновых тромбоцитопений» лечились в отделениях хирургического профиля. Для них наиболее актуальными причинами могли быть гемодилюция и повышенное потребление тромбоцитов [6, 17, 19, 31]. Рейтинг хирургических отделений по количеству больных, не получавших гепарин, в порядке убывания выглядел так: хирургическое > урологическое > травматологическое > кардиохирургическое > гинекологическое > оториноларингологиче-

ское > офтальмологическое > сосудистое. Описанное распределение во многом совпадает с литературными данными по выявлению тромбоцитопений у стационарных больных [17].

Менее половины пациентов хирургического профиля, не получавших гепарин, но имевших тромбоцитопению (40,2%), нуждались в наблюдении и лечении в отделении послеоперационной реанимации и интенсивной терапии.

Количество пациентов с «негепариновой» тромбоцитопенией в нехирургических отделениях составило 27,9% (72 + 92 + 101 в 2013, 2014 и 2015 гг., соответственно) от всех выявленных больных с тромбоцитопенией. Рейтинг по отделениям в порядке убывания выглядел так: онкологическое > терапевтическое > неврологическое > кардиологическое > дерматологическое. Наиболее вероятной и распространенной причиной был медикаментозный генез, в том числе у онкологических больных на фоне химиотерапии (количество таких больных в стационаре возросло с 2014 г.).

Среди 950 пациентов анализируемой нами когорты 382 (40,2%) получали гепарины, в связи с чем к анализу их клинических и лабораторных данных, наряду с общепринятой Шкалой 4Т, было применено «Правило 100–50–100». Использование такого подхода позволило существенно снизить ежегодное количество пациентов с выраженной тромбоцитопенией и подозрением на ГИТ.

Среди пациентов терапевтического профиля такой результат был получен в кардиологическом (34–18–17) и неврологическом (24–16–13) отделениях, однако количество тромбоцитопений возросло в онкологическом отделении (6–29–25), что можно объяснить увеличением потока химиотерапевтических больных. В целом по терапевтическим пациентам достигнута лишь тенденция к снижению количества лиц с выраженной тромбоцитопенией.

В большинстве хирургических отделений примененная диагностическая тактика привела к значительному снижению количества больных с выраженной тромбоцитопенией, получающих гепарин и имеющих опасность развития ГИТ (табл. 2).

Примечательно также, что если в 2013 г. соотношение хирургических и терапевтических больных с предполагаемой ГИТ составило почти 2 : 1 (122 против 67, что соответствует литературным описаниям [22]), то в 2015 г. это соотношение, по сути, «перевернулось» и составило примерно 1 : 3 (22 против 61).

По профилям отделений в порядке убывания суммарного количества наблюдений в 2013, 2014 и 2015 гг. больные с предполагаемой ГИТ распределились следующим образом: кардиохирургия > кардиологическое > онкологическое > неврологическое > травматология и ортопедия > сосудистое отделение > хирургическое > урологическое > терапия.

Значительная часть больных с опасностью развития ГИТ концентрировалась в реанимационных отделениях. Распределение пациентов по профилям отделений представлено в таблице 3. В целом их количество составило 202 человека, или 52,9% всех пациентов с выраженной

тромбоцитопенией, что соответствует литературным данным [17, 25]. За рубежом тромбоцитопения выявляется в отдельных госпиталях у 30–50% реанимационных больных, но менее 1% от их общего числа страдает подтвержденной ГИТ [25, 28, 36]. По мнению Warkentin Т.Е. (2015), наличием ГИТ можно объяснить всего 1% тромбоцитопений у реанимационных больных в Канаде [29]. Наша статистика несколько выше: 5 000 больных в год в указанных отделениях реанимации, то есть 15 000 за период наблюдения, из них 324 – с тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$, что составляет 2,16%, а доля лиц с тромбоцитопенией и получавших гепарин составляет 1,35%.

Вполне обоснованное подозрение на ГИТ у этих больных при использовании «Правила 100–5–100» (в дополнение к тем пациентам, на которых пало подозрение в связи с использованием Шкалы 4Т) заставляет врачей осознанно насторожиться и своевременно принять меры по предотвращению тромбозов: полный отказ от применения гепаринов, включая промывания катетеров; переход на альтернативные антикоагулянты (поначалу на Фондапаринукс [8, 18, 27], затем на варфарин или новые пероральные антикоагулянты при нарастании уровня тромбоцитов $>150 \times 10^9/\text{л}$), воздержание от использования тромбоконцентрата.

Применение указанной диагностической и лечебной тактики позволило снизить количество больных с выраженной тромбоцитопенией на фоне гепаринотерапии в реанимационных отделениях за 3 года почти в 3 раза – со 111 до 38 человек в год. Примечательно, что в этот же период времени количество пациентов с тромбоцитами менее $100 \times 10^9/\text{л}$, но не получавших гепарин, не изменилось.

Важно также, что дополнительное информирование врачей и внедрение «Правила 100–5–100» сопровождалось и снижением осложненных случаев тромбоцитопений, подозрительной на ГИТ, требовавших помещения в реанимационное отделение, в первый год – в 2 раза (39), а во второй – в 3 раза (26) по сравнению с исходным количеством (79).

Таблица 3. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$) по реанимационным отделениям стационара в 2013/2014/2015 гг.

Профильные отделения	НФГ или НМГ	Без гепаринотерапии
Терапия		
кардиореанимационное	32/12/14 = 58	-/-/- = 0
Хирургия		
отделение общей реанимации	41/37/26 = 104	48/38/36 = 122
реанимация кардио-хирургического отделения	38/2/- = 40	-/-/- = 0
Итого:	111/51/38 = 202	48/38/36 = 122

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины

Таблица 4. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по основной нозологии в 2013/2014/2015 гг.

Нозология	НФГ или НМГ*	Без гепарино-терапии	Всего
Нестабильная стенокардия	56/23/13	-/-/-	56/23/13
Острый инфаркт миокарда	14/6 /2	-/-/-	14/6/2
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, атеросклероз аорты	20/9/7	-/-/6	20/9/13
Пороки клапанов сердца	20/10/4	-/-/-	20/10/4
Тромбоз легочной артерии	16/10/9	-/-/-	16/10/9
Острое нарушение мозгового кровообращения	10/8/5	-/-/-	10/8/5
Фибрилляция предсердий	7/3/4	7/5/-	14/8/4
Травматологические нозологии	15/10/6	14/7/8	29/17/14
Урологические нозологии	15/4/5	19/10/15	34/14/20
Онкология	7/9/6	56/50/55	63/59/61
Сепсис	3/6/5	7/5/8	10/11/13
Гепатиты, циррозы печени	-/-/-	14/16/19	14/16/19
Кровотечения	-/-/-	32/43/69	32/43/69
Прочее	6/12/17	25/42/32	31/54/49
Итого:	189/110/83	178/178/212	365/288/295

В оценке случаев выраженной тромбоцитопении и ее возможной связи с применением гепарина важно учитывать и основное заболевание, на фоне которого снижается количество тромбоцитов. Анализ больных по нозологическим единицам может быть полезен в качестве дополнительного ориентира при рассмотрении причин возникновения подозрения на ГИТ. Результаты соответствующего анализа представлены в *таблице 4*.

По количеству пациентов на первом месте закономерным оказались острые коронарные больные с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. В оценке тромботических осложнений на фоне тромбоцитопении (и вероятной ГИТ) необходимо учитывать участвовавшие

количество острых стент-тромбозов, что тоже необходимо рассматривать как тромботическое осложнение в рамках Шкалы 4Т [3].

Как видно, во многих группах в анализируемый период в динамике наблюдалось снижение числа больных с выраженной тромбоцитопенией на фоне гепаринотерапии. Исключение в этой позитивной тенденции составили пациенты онкологического профиля и септические больные, где более вероятна иная причина тромбоцитопении (по правилу 4Т) – основное заболевание или агрессивная терапия.

ВЫВОДЫ

Анализ распространенности тромбоцитопении в многопрофильном стационаре, где пролечивается около 25 000 больных в год, показывает, что от 1,15 до 1,45% пациентов имеют опасное снижение тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Так, 40,2% из них (в среднем 127 человек в год) получают гепарин и могут потенциально рассматриваться как больные, подозрительные на ГИТ. Своевременное выявление таких пациентов с использованием Шкалы 4Т и «Правила 100–5–100» позволяет не пропустить больного с развитием ГИТ, своевременно перейти на альтернативные антикоагулянты, исключить промывания венозных катетеров гепарином. Такая тактика дает возможность уменьшить количество пациентов, получающих гепарин и имеющих тромбоцитопению ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, – в нашем анализе почти в 3 раза как в общепольничных, так и в реанимационных отделениях за 3 года использования указанной тактики. Сохраняется потребность в своевременной доступной и быстрой диагностике ГИТ (исключающие и подтверждающие тесты) на основе современных лабораторных методов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Д.О., Вербицкий В.Г., Шлык И.В., Курыгин Ал.А. Негативные последствия анти-секреторной терапии и способы их предупреждения у пострадавших с обширными ожогами. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*, 2015, 174(3): 108–112.
2. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. (2010). Основы клинической гемостазиологии. СПб.: ООО ИПК Коста, 2010. 144 с.
3. Енисеева Е.С., Власюк Т.П. Острый стент-тромбоз у больного с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. *Сибирский мед. журнал*, 2013, 5: 130–131.
4. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355(8): 809–817.
5. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus. Med. Rev.*, 2013, 27(3): 137–145.
6. Aster RH. Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology*, 2005, 209: 149–153.
7. Bangia AN, Kamath N, Mohan V. Ranitidine-induced thrombocytopenia: a rare drug reaction. *Indian J. Pharmacol.*, 2011, 43: 76–77.
8. Barilla D, Martinelli GL, Cotroneo A, Romano A, Iacopino P. Thrombosis due to Heparin-induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery: is Fondaparinux an Effective Treatment? *J Cardiovasc Dis Diagn*, 2016, 4(3): 240–245.
9. Boshkov LK, Warkentin TE, Hayward CP, Andrew M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies. *Br J Haematol*, 1993, 84(2): 322–328.
10. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2012, 120(20): 4160–4167.
11. Curtis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology*, 2014, 30(2): 55–65.

12. Datta J, Ball CG, Rudmik L, et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *J Trauma Manag Outcomes*, 2010, 4: 1-21.
13. Fabris F, Ahmad S, Cella G, Jeske WP, Walenga JM, Fareed J. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications – a review. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124(11): 1657-1666.
14. Gentilini G, Curtis BR, Aster RH. An antibody from a patient with ranitidine-induced thrombocytopenia recognizes a site on glycoprotein IX that is a favored target for drug-induced antibodies. *Blood*, 1998, 92(7): 2359-2365.
15. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *ASH Education Book*, 2010, 2010(1): 135-143.
16. Greinacher A, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. New York, N.Y: Marcel Dekker. 2004: 106-107.
17. Jang I-K, Hursting MJ. Thrombocytopenia when heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*, 2005, 111: 2671-2683.
18. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*, 2015, 125(6): 924-929.
19. Levi M. Platelets in sepsis. *Hematology*, 2005, 10(Supplement 1): 129-131.
20. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*, 2012, 141: e495S-e530S.
21. Motokawa S, Torigoshi T, Maeda Y, et al. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 22-34.
22. Pearson M, Nadeau Ch, Blais N. Correlation of ELISA Optical Density With Clinical Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. A Retrospective Study of 104 Patients With Positive Anti-PF4/Heparin ELISA. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(4): 349-354.
23. Pouplard C, May M-A, lochmann S, et al. Antibodies to Platelet Factor 4–Heparin After Cardiopulmonary Bypass in Patients Anticoagulated With Unfractionated Heparin or a Low-Molecular-Weight Heparin: Clinical Implications for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation*, 1999, 99: 2530-2536.
24. Salter BS, Weiner MW, Trinh MA, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 2519-2532.
25. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med*, 2007, 35: 1165-1176.
26. Wilke T, Tesch S, Scholz A, et al. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 766-773.
27. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, et al. Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT)-findings from the GerHIT multi-centre registry study. *Thrombosis research*, 2014, 134: 29-35.
28. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*, 2005, 127: 35-45.
29. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(1): 49-60.
30. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost*, 2016, 116(5): 813-822.
31. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology (Am Soc of Hematol Educ Program)*, 2003: 497-419.
32. Warkentin TE, Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*, 2016, 5: 462-470.
33. Warkentin TE, Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? *Chest*, 2007, 132(4): 1108-1110.
34. Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr. Hematol. Rep.*, 2003, 2(2): 148-157.
35. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1286-1292.
36. Warkentin TE, Sheppard JA, Heels-Ansdell D et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest*, 2013, 144(3): 848-858.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

МИШЕНИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ТАНДЕМА:

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. будет занимать 1-е место в структуре заболеваний печени. Трансплантация печени у пациентов с циррозом в исходе НАЖБП в настоящее время занимает 2-е место после циррозов печени вирусной этиологии.

Согласно современным взглядам, НАЖБП представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и возможностью исхода в цирроз. Причинно-следственная связь НАЖБП и СД является предметом многочисленных дискуссий. Связующим патогенетическим звеном одного и другого заболевания является инсулинорезистентность. Реализация инсулинорезистентности осуществляется, прежде всего, на уровне гепатоцита. До настоящего времени не существует стандартной терапии НАЖБП. Коррекция массы тела, изменение пищевой аддикции, физическая активность – наиболее эффективные меры, предупреждающие развитие НАЖБП и сахарного диабета. Ни один из лекарственных препаратов, применяемых в лечении НАЖБП, не имеет доказательной базы по влиянию на гистологическую картину НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, комплексное медикаментозное лечение, таурин.

L.A. ZVENIGORODSKAYA, MD, Prof., A.M. MKRTUMYAN, MD, Prof., M.V. SHINKIN, T.V. NILOVA, PhD, A.V. PETRAKOV, PhD in medicine
Loginov Moscow Clinical Scientific Centre of the Moscow Department of Healthcare

METABOLIC TANDEM TARGETS: NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

According to the World Health Organization estimates, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) will be ranked number one in the liver diseases pattern by 2020. Liver transplantation in patients with cirrhosis as the outcome of NAFLD currently ranks next to the viral liver cirrhosis.

According to current concepts, NAFLD is a liver disease defined as fatty dystrophy, fatty degeneration with inflammation and possible outcome in cirrhosis. The causal relationship between NAFLD and diabetes mellitus is the subject of numerous discussions. Insulin resistance is the binding pathogenetic link between one and the other disease. First of all, insulin resistance is carried out at the level of hepatocyte. Until now, there is no standard therapy for NAFLD. Correction of body weight, changes in food addiction, physical activity is the most effective measures to prevent the development of NAFLD and diabetes mellitus. None of the drugs used for the treatment of NAFLD has evidence base for the effect on the histological pattern of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, complex medication, taurine.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время признана самым распространенным заболеванием в гепатологии, а также является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [1]. По данным эпидемиологического исследования DIREG 1 и DIREG 2, в России у 37,3% пациентов, обратившихся к врачам общей практики по различным причинам, была выявлена НАЖБП. Распространенность неалкогольной нецирротической жировой болезни печени прогрессивно возрастала по мере увеличения возраста пациентов с 2,90% (12–17 лет) до 42,96% (60–69 лет). Максимальная распространенность неалкогольного стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), неалкогольного стеатогепатита – у пациентов 50–59 лет (10,95%) [2].

По определению трех Европейских ассоциаций (Европейской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета и Европей-

ской ассоциации по изучению ожирения) (2016) [3] НАЖБП характеризуется избыточным накоплением в печени жира, ассоциированным с резистентностью к инсулину, и определяется наличием стеатоза в более чем 5% гепатоцитов согласно гистологическому анализу или более 5,6% по данным оценки жировой фракции методом протонного магнитного резонанса (1H-MRS) или количественного анализа жир/вода при проведении селективной магнитно-резонансной томографии (MPT). При этом НАЖБП включает в себя два различных патологических процесса с различными прогнозами: неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит; последний охватывает широкий спектр различных по тяжести заболеваний, включая фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

В 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе.

Основными факторами риска, выявленными в популяции больных НАЖБП в России, были артериальная гипертензия (69,9%), абдоминальное ожирение (56,2%), гиперхолестеринемия (68,8%), сахарный диабет 2-го типа встречался у 23,1% пациентов [4]. Наличие факторов риска НАЖБП зарегистрировано у 92,4% пациентов, включенных в исследование DIREG 2 [2].

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время признана самым распространенным заболеванием в гепатологии, а также является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

В настоящее время не вызывает сомнений тесная взаимосвязь НАЖБП и высокого риска ССЗ. При этом у пациентов с НАЖБП, наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ (ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность), имеют место и другие факторы: увеличение толщины перикардиального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, С-реактивный белок, гиперлипидемия, артериальная гипертензия. Более того, продемонстрировано, что НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска, опосредуя многократное повышение риска развития сердечно-сосудистой смертности [5]. Присутствие НАЖБП коррелирует с риском развития дисфункции левого желудочка, гипертрофических изменений, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и частоты встречаемости аритмических осложнений (фибрилляции предсердий) [6]. М. Ekstedt и соавт. (2006) показали, что 14-летний риск смерти от ССЗ у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом был вдвое выше, чем в общей популяции [7], а наличие фиброза печени у пациентов с НАЖБП (по данным расчета индекса фиброза печени NFS) коррелирует с кардиоваскулярным риском, по данным оценки Framingham Risk Score [8], и смертностью как общей, так и в связи с кардиоваскулярными событиями [9].

Причинно-следственная связь НАЖБП и СД 2-го типа давно является предметом многочисленного обсуждения среди эндокринологов и гастроэнтерологов.

Данные когортного исследования Dongfeng-Tongji, которое продолжалось с 2008 до октября 2013 г. ($4,60 \pm 0,60$ года) и включало 18 111 участников, показало, что риск развития СД 2-го типа у пациентов с умеренно выраженными проявлениями НАЖБП достоверно возрастает по сравнению с пациентами без НАЖБП (HR: 1,88 [95% ДИ: 1,63–2,18] и 2,34 [1,85–2,96] соответственно). Параллельный анализ, включающий 12 435 участников, имеющих СД 2-го типа, без признаков НАЖБП, продемонстрировал, что риск развития поражения печени у пациентов с нарушениями уровня глюкозы натощак и сахарным диабетом составлял 1,35 (95% ДИ: 1,16–1,57) и 1,40 (95% ДИ: 1,22–1,62) соответственно по сравнению с участниками, чей уровень глюкозы в плазме натощак был менее 6,1 ммоль/л [10]. Это позволило определить взаимосвязь между данными забо-

леваниями как двунаправленную. НАЖБП не только чаще встречается среди пациентов с СД 2-го типа, но эти пациенты имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания печени по сравнению с пациентами без диабета [11]. Присутствие НАЖБП может значимо ухудшать контроль метаболических показателей у пациентов с сахарным диабетом, с одной стороны, с другой – наличие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с НАЖБП увеличивает риск развития более тяжелого поражения печени. По данным многоцентрового исследования, включающего 1 365 пациентов НАЖБП, которым проводилось гистологическое исследование пунктата печени, установлено, что ухудшение контроля глюкозы у пациентов с НАЖБП положительно коррелировало со стадией фиброза, более того, наиболее значимой эта корреляция была у лиц женского пола. Проведенный в этом исследовании многофакторный анализ определил возраст пациента и СД 2-го типа как наиболее значимые факторы риска развития фиброза печени [12]. По данным Nakahara T. et al (2014), распространенность НАСГ и различной степени выраженности фиброза у пациентов СД 2-го типа достигала 22,6/34,1/26,7/14,5/2,1 (%) (стадии 0/1/2/3/4) у пациентов мужского пола и 16,2/31,7/23,9/ 21,6/6,6 (%) у женщин [12], а по данным Angulo P. (2002), НАСГ присутствовал у 12,2% по сравнению с 4,7% среди пациентов без диабета, а среди пациентов с СД 2-го типа и ожирением – 21–40% [13]. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП в 22 раза выше по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [14].

Таким образом, не вызывает сомнения целесообразность скрининга НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа. «Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени. Чаще всего у пациентов с СД 2-го типа отмечаются морфологические изменения в виде жировой дистрофии (рис. 1), в 20–81% случаев выявляются и воспалительные (рис. 2). В 16% случаев у

Рисунок 1. Тотальная жировая дистрофия гепатоцитов больного с СД 2-го типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

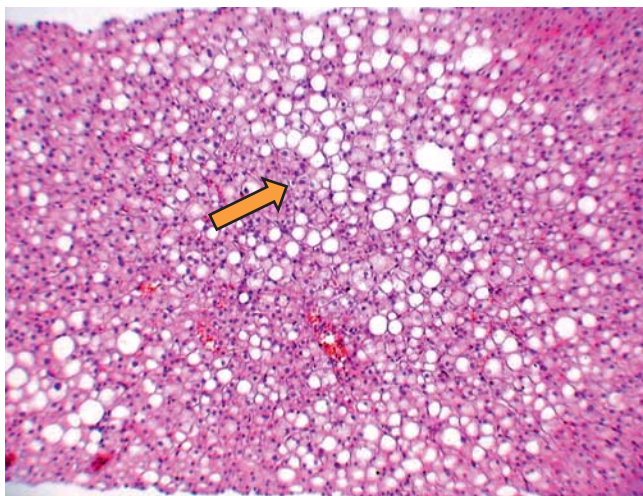
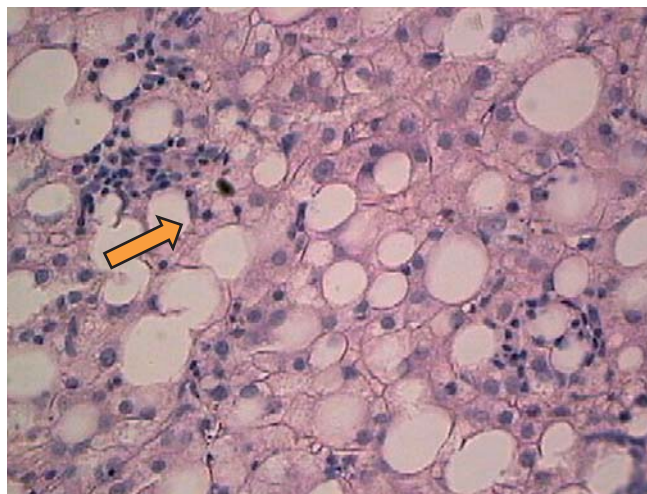


Рисунок 2. Внутريدольковые смешанноклеточные инфильтраты у больного с СД 2-го типа. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 500$

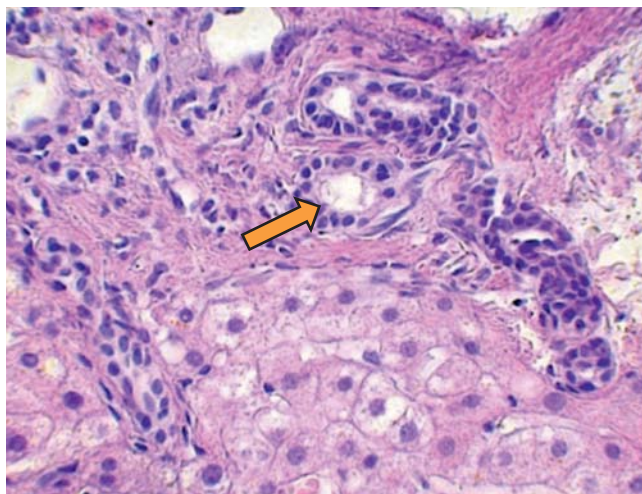


больных с СД 2-го типа и НАЖБП на фоне воспалительной инфильтрации отмечается пролиферация дуктул, что является ранним диагностическим маркером поражений билиарного тракта у больных с НАЖБП (рис. 3).

Основными факторами риска, выявленными в популяции больных НАЖБП в России, были артериальная гипертензия (69,9%), абдоминальное ожирение (56,2%), гиперхолестеринемия (68,8%), сахарный диабет 2-го типа встречался у 23,1% пациентов

В прогрессировании НАЖБП и развитии фиброза печени участвуют различные факторы роста, стимулирующие хроническое воспаление и фиброгенез путем усиления образования коллагена и соединительной ткани в печени: трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Важное значение в развитии НАЖБП играют гены, участвующие в метаболизме глюкозы и липидов, а полиморфизм гена PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3), кодирующего синтез белка адипонутрина, участвующего в транспорте СЖК, может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения. Особую роль в патогенезе НАЖБП занимает метаболизм желчных кислот. Снижение синтеза и нарушение транспорта желчных кислот связано с повреждением мембран гепатоцитов, ингибированием ферментных систем и воспалением. Желчные кислоты (ЖК) являются продуктом метаболизма холестерина. Эти стероидные монокарбоновые кислоты являются производным холановой кислоты, образуются в гладком эндоплазматическом ретикулууме гепатоцитов и являются секретом эпителиальных клеток печени. Биосинтез ЖК является одним из важных путей выведения холестерина. Пул ЖК

Рисунок 3. Проплиферация дуктул, перигепатоцеллюлярный фиброз на фоне жировой дистрофии печени у больного с СД 2-го типа. Увеличение $\times 500$



представлен у человека примерно в равных количествах высокогидрофобными желчными кислотами: холевой, хенодезоксихолевой, дезоксихолевой. Первичные ЖК конъюгируются с глицином и таурином, что повышает их гидрофильность. ЖК являются активаторами ядерных рецепторов, регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных ЖК, холестерина и триглицеридов в гепатоцитах и плазме [15]. При СД 2-го типа и инсулинорезистентности (ИР) эндокринная функция желчных кислот нарушается, уменьшается абсорбция ЖК, что увеличивает жировую инфильтрацию печени, нарушается метаболизм липидов, происходит накопление ТГ и липопротеинов низкой плотности в печени и плазме. Развивается билиарная недостаточность, приводящая к уменьшению количества желчи и циркулирующих желчных кислот, развитию жировой болезни печени и холелитиазу.

Присутствие НАЖБП может значимо ухудшать контроль метаболических показателей у пациентов с сахарным диабетом, с одной стороны, с другой – наличие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с НАЖБП увеличивает риск развития более тяжелого поражения печени

Важная роль в патогенезе НАЖБП и СД 2-го типа принадлежит дефициту таурина. Таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, являющаяся конечным продуктом обмена серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистеинамина) [16]. Молекула таурина состоит из двух атомов углерода, сульфоновой группы (SO_3H) и аминогруппы (NH_2). Биологический синтез таурина не достаточен для поддержания у человека тех биохимических процессов, в которых он задействован. Основным источником таурина являются мясные и рыбные продукты. При дефиците таурина в пита-

нии или в результате каких-либо иных причин (ишемия, сахарный диабет, стресс, травма и др.) страдают все виды обмена веществ любой клетки любого органа. Например, недостаточность таурина в печени ведет к нарушению желчевыделения, образованию камней, изменению обмена холестерина и липидов. Отмечен гипохолестеринемический эффект таурина при его использовании в питании пациентов с ожирением [17].

На фоне приема таурина при ХСН у больных с СД, ожирением больные отмечают исчезновение одышки, увеличение трудоспособности, улучшение общего состояния

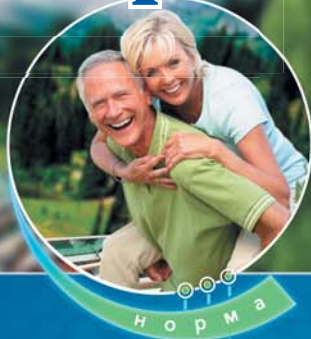
Показано, что таурин необходим в реализации эффектов секреции и чувствительности к инсулину [18], профилактике реализации эффектов гепатотоксичности и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [16]. Активно обсуждаются потенциальные возможности этой незаменимой аминокислоты в профилактике и лечении осложнений СД [19], что связывают, во-первых, с его способностью модифицировать процессы гликирования. В эксперименте продемонстрировано, что таурин ингибирует образование продуктов гликирования белков, в частности фруктозамина и гликированного гемоглобина (HbA1c) [20]. Во-вторых, таурин способствует снижению содержания перекисных продуктов (в т. ч. малонового альдегида, HClO^-), которые вызывают окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [21]. Воздействуя на процессы фосфорилирования, хлортаурин способствует снижению продукции фактора некроза опухоли- α , синтеза оксида азота в макрофагах и образования пероксинитрита. Поэтому результаты экспериментального исследования S.L. Gentile et al. (2011) [16], свидетельствующие о возможности таурина снижать выраженность стресса эндоплазматического ретикулума, окислительного стресса, активность каспазы-3 и апоптоз гепатоцитов, проявления хронического системного воспаления в гепатоцитах, подавление аккумуляции триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах, позволяют рассматривать его как перспективный препарат для профилактики и лечения НАЖБП.

Интересны литературные данные, свидетельствующие о том, что на фоне приема таурина при ХСН с СД, ожирением больные отмечают исчезновение одышки, увеличение трудоспособности, улучшение общего состояния. Кроме того, авторами исследования отмечено, что включение таурина (Дибикора) в состав базисной терапии ХСН и СД 2-го типа достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает ФК ХСН, способствует снижению уровня Nt-proBNP и значительно увеличивает фракцию выброса левого желудочка, оказывает позитивное влияние на выраженность диастолической дисфункции. Дибикор у больных с ХСН и СД 2-го типа значительно улучшает нарушенную функцию печени; обладает антифибротическим эффектом, достоверно уменьшая содержание коллагена IV типа в крови. Более того,

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



повышает эффективность
терапии НАЖБП

уменьшает выраженность
цитолитического синдрома
и холестаза

улучшает липидный
и углеводный обмены



пер. №001698/01, ЛП 000264

Форма выпуска:
таблетки 250 и 500 мг №60

Таурин включен в Национальные рекомендации
ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика»

12.3. Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

www.dibikor.ru



16-недельная терапия Дибикором у пациентов с ХСН и СД 2-го типа оказывает благоприятное действие на углеводный и липидный обмен: достоверно снижаются уровень глюкозы натощак, HbA1c, ИР, а также уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [15, 26].

Лечение больных с НАЖБП проводится препаратами, сочетающими в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, обеспечивающую противовоспалительную активность, гиполипидемическую терапию и ИР

В настоящее время строго регламентированных схем лечения НАЖБП не представлено. Во всех рекомендациях подчеркивается, что только изменение образа жизни является наиболее доказательным способом влияния на стадии стеатоза печени [3]. При этом ни один лекарственный препарат не получил одобрения FDA как средство лечения НАЖБП с доказательной оценкой его влияния на гистологическую картину.

Ведение пациента необходимо начинать с общих рекомендаций по режиму питания и физической активности, особенно на фоне ожирения и сахарного диабета. Снижение массы тела (500–1000 г в неделю) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и уменьшением индекса гистологической активности. В отличие от этого быстрая потеря веса может привести к ухудшению течения заболевания. При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, используемые для лечения морбидного ожирения. В некоторых случаях при наличии показаний возможно применение хирургических методов лечения ожирения.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO) фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq$ F2). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако с наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии и обязательная коррекция веса [3].

Лечение больных с НАЖБП проводится препаратами, сочетающими в себе антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, обеспечивающую противовоспалительную активность, гиполипидемическую терапию и ИР. При этом подчеркивается, что метформин не влияет на гистологическую картину НАСГ, а пиоглитазон (но не розиглитазон) при длительном приеме (более 2

лет) хотя и улучшает гистологическую картину печени (за исключением фиброза), что ассоциируется с изменениями уровня АЛТ и инсулинорезистентности, не может быть рекомендован в рутинной практике для лечения НАЖБП в связи с его побочными эффектами – увеличением массы тела, увеличением частоты переломов костей у женщин и частым формированием застойной сердечной недостаточности. Витамин Е в дозе 800 мг/сут демонстрирует положительное влияние на гистологическую картину печени, однако существуют опасения по поводу долгосрочной безопасности его использования, что связано с риском увеличения общей смертности, геморрагического инсульта и рака простаты у мужчин старше 50 лет. В Европейских рекомендациях отмечено, что витамин Е с осторожностью может быть использован в цирротической стадии НАСГ у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, но необходимы дальнейшие исследования, прежде чем точные рекомендации могут быть сделаны. В этих же рекомендациях в качестве цитопротекторного препарата обсуждается урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Использование УДХК в течение 2 лет сопровождается улучшением показателей аминотрансфераз, безопасно, но не доказано влияние УДХК на показатели гистологической активности НАСГ.

В лечении больных с НАЖБП применяются препараты S-аденозилметионина. По механизму действия S-аденозилметионина, который является донором метильных групп и предшественником глутатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта, можно предположить, что это является доказательной базой для его применения при НАЖБП. В ряде работ отечественных и зарубежных авторов показано снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза у больных с НАЖБП на фоне приема S-аденозилметионина [23]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП [24, 25] обсуждаются возможности и других цитопротективных препаратов – эссенциальных фосфолипидов, силимарина. В связи с тем, что у больных с НАЖБП в подавляющем большинстве случаев (80%) имеется различная степень выраженности дислипидемии, целесообразно применение статинов [3]. Однако их использование возможно для лечения дислипидемии при стеатозе и неалкогольном стеатогепатите, если уровень трансаминаз не превышает 3 норм.

В настоящее время строго регламентированных схем лечения НАЖБП не представлено. Во всех рекомендациях подчеркивается, что только изменение образа жизни является наиболее доказательным способом влияния на стадии стеатоза печени

Патогенетически обоснованным и перспективным, как это было указано выше, у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа является применение таурина (препарат Дибикор, ОАО «ПикФарма», Россия), не только обладающего гепатопротективным, гиполипидемическим, гипо-

гликемизирующим действием, но и нормализующего циркуляцию ЖК препаратом [26, 27], имеющим дополнительные органопротективные свойства, которые опосредуют его использование именно у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа. Так, в работе Звенигородской Л.А. [28] было

Включение таурина в комплексное лечение сопровождалось снижением исходно многократно повышенного содержания эндотоксина, активности маркеров воспаления

проведено исследование фармакодинамических показателей метаболитов оксида азота (NO) и бактериального эндотоксина в результате трехмесячного курса фармакотерапии таурином у больных НАЖБП и СД 2-го типа,

сопоставление содержания оксида азота и эндотоксина у больных НАЖБП с СД 2 с биохимическими показателями крови. Показано, что включение таурина в комплексное лечение сопровождалось снижением исходно многократно повышенного содержания эндотоксина, активности маркеров воспаления. Отмечено, что уровень метаболитов оксида азота снижался параллельно уровню аланиновой, аспарагиновой аминотрансфераз и гаммаглутамил-транспептидазы.

Таким образом, поиски новых возможностей использования цитопротективных препаратов в лечении НАЖБП продолжаются. Следует надеяться, что каждый из них займет достойное место в лечении этого заболевания и, более того, будет разработан алгоритм дифференцированного применения их в коморбидных в НАЖБП патологиях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГТК*, 2015, 6: 31-41.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1388-1402.
4. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования – наблюдения DIREG L 01903). *РЖГТК*, 2014, 4: 32-38.
5. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2009, 44(10): 1236-43.
6. Ballesi S, Lomardo A, Bonapace S et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1724-1745.
7. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 2006, 44: 865-873.
8. Dogan S, Celikbilek M, Yilmaz YK et al. Association between liver fibrosis and coronary heart disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(3): 298-304.
9. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Terry M. The association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*, 2013, 57(Issue4): 1357-1365.
10. Yaru Li, Jing Wang, Yuhang Tang, Xu Han, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes in Chinese population: Evidence from the Dongfeng – Tongji cohort study. *PLoS ONE*, 2017, 12(3): e0174291.
11. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev*, 2013, 34(1): 84-129.
12. Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol*, 2014, 49(11): 1477-84.
13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 2002, 346(16): 1221-31.
14. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(3): 262-5.
15. Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В. и др. Роль желчных кислот в регуляции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2016, 11(135): 31-34.
16. Gentile C, Nivala A, Gonzales J, Pfaffenbach K, et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(6): 1710-R1722.
17. Murakami Sh. Role of taurine in the pathogenesis of obesity. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2015, 59: 1353-1363.
18. Nandhini AT, Anuradha C.V. Taurine modulates kallikrein activity and glucose metabolism in insulin resistant rats. *Amino Acids*, 2002, 22(1): 27-38.
19. Takashi I, Schaffer S, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*, 2012, 42(5): 1529-1539.
20. Nandhini T.A., Anuradha C.V. Inhibition of lipid peroxidation, protein glycation and elevation of membrane ion pump activity by taurine in RBC exposed to high glucose. *Clin Chim Acta*, 2003, 336: 129-135.
21. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep*, 2007, 7: 257-264.
22. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. и др. Гепатопротекторные и метаболические свойства таурина при его использовании у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *РМЖ, Кардиология* 2015, 5: 1-5.
23. Quentin M. Anstee, Christopher P. Day. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *Journal of Hepatology*, 2012, 57(5): 1097-1109.
24. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГТК, Гепатология*, 2016, 2: 1-42.
25. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 2(138): 22-37.
26. Лосева Н.В., Моисеенко Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*, 2010, 13: 63-67.
27. Недосугова Л. В. Место дибикора в комплексной терапии сахарного диабета. *Фарматека*, 2008, 7: 22-27.
28. Звенигородская Л. А., Нилова Т.В. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Эндокринология: новости, мнения, обучения*, 2014, 3: 7 с.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ:

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ СТАТИНОВ

В проспективном рандомизированном исследовании участвовали 167 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II/III функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на фоне гипертонической болезни III стадии. В дополнение к антигипертензивной терапии периндоприлом и верапамилом SR ($n = 85$) или амлодипином ($n = 82$) назначался atorvastatin, который регулярно принимали 50,6 и 48,8% пациентов соответственно. Через 12 мес. при каждом варианте лечения происходило улучшение клинического состояния и качества жизни больных, увеличивалось расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой. У пациентов, получавших atorvastatin, существенно снижался уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, отмечалась тенденция к улучшению показателей диастолической функции ЛЖ. Добавление atorvastatina к лечению ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ целесообразно в связи с потенциальной возможностью улучшения прогноза больных.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, atorvastatin, верапамил, амлодипин, левый желудочек, диастолическая функция.

S.G. KANORSKY, MD, Prof., A.F. SEREDA

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE: POTENTIAL THERAPEUTIC ROLE OF STATINES

The prospective randomized trial included 167 patients with functional class II-III of chronic heart failure (CHF) and a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) affected by hypertensive disease of stage III. In addition to antihypertensive therapy with perindopril and verapamil SR ($n = 85$) or amlodipine ($n = 82$), atorvastatin was prescribed, which was regularly taken by 50.6% and 48.8% of patients, respectively. After 12 months, patients in each treatment arm showed improvement in the clinical condition and quality of life, an increase in 6MWD (6-minute walk distance). The patients receiving atorvastatin demonstrated a significant reduction in the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP or BNPT) level, and a tendency to improve a diastolic LV function. Adding atorvastatin to the therapy of CHF with preserved LVEF may reasonably improve the prognosis of patients.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, atorvastatin, verapamil, amlodipine, left ventricle, diastolic function.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) является наиболее распространенным осложнением артериальной гипертензии [1]. Поскольку способы фармакотерапии, улучшавшие прогноз больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, не влияли на исходы у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [2], в последнем случае главным образом рекомендуется целенаправленно лечить основную патологию [3, 4]. Антагонисты кальция не только являются эффективными средствами лечения артериальной гипертензии, но и способны повышать толерантность больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ к физической нагрузке [5, 6]. Влияние антагонистов кальция на прогноз пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, согласно

данным крупного регистра OPTIMIZE-HF, оценивается как нейтральное [7].

Статины снижали смертность больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ по данным метаанализа 4 проспективных наблюдательных исследований ($n = 5\,536$) (относительный риск – ОР 0,69 при 95%-ном доверительном интервале – ДИ от 0,493 до 0,965; $p = 0,030$) [8]. Однако крупных рандомизированных контролируемых исследований статинов у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ не проводилось, поэтому статины остаются препаратами с потенциалом улучшения исходов у таких больных.

Цель исследования – сравнение эффективности лечения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью различными антагонистами кальция с добавлением и без добавления atorvastatina.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 167 больных в возрасте от 48 до 70 лет с ХСН II/III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни III стадии.

Критерии включения в исследование: артериальная гипертензия в анамнезе; одышка, утомляемость, сердцебиение при физической нагрузке; ФВ ЛЖ 50% и более [4]; синусовый ритм; 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ (с замедленной релаксацией); подписанное информированное согласие.

Наличие у пациентов диастолической дисфункции ЛЖ констатировали в соответствии с алгоритмом из консенсуса Европейского общества кардиологов [9] и с учетом рекомендаций Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии [10].

В исследование не включали больных с гемодинамически значимым поражением клапанов сердца; кардиомиопатиями; перенесенными острыми коронарными синдромами и/или инсультом; синдромом слабости синусового узла; фибрилляцией предсердий; атриовентрикулярной блокадой II/III степени; вторичными артериальными гипертензиями; ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²); заболеваниями органов дыхания с дыхательной недостаточностью; анемией (уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин); нарушениями функции печени и/или почек; сахарным диабетом, требовавшим инсулинотерапии; непереносимостью применявшихся в исследовании препаратов.

Получено одобрение локального Комитета по этике на проведение исследования.

Лечение артериальной гипертензии проводили, переводя больных на прием периндоприла, титруя дозу от 2,5 до 10 мг 1 раз в сутки с добавлением к нему после рандомизации верапамила в дозе 120–240 мг 1 раз в сутки (n = 85) или амлодипина в дозе 2,5–10 мг (n = 82) до достижения и поддержания офисного артериального давления ниже 140 и 90 мм рт. ст. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, все пациенты получали рекомендацию принимать аторвастатин (Липримар, Pfizer) в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Комплексное обследование больных проводилось исходно и через 12 мес. подобранной терапии и, кроме общеклинического исследования, включало стандартную электрокардиографию в 12 отведениях; 6-минутный тест ходьбы; оценку клинического состояния при ХСН (шкала ШОКС в модификации В.Ю. Мареева); оценку качества жизни с использованием Миннесотского опросника (MLHFQ); определение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови (на анализаторе COBAS H 232, Roche Diagnostics GmbH, Германия), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); эхокардиографию.

Эхокардиографию в М- и В-режиме, импульсно-волновую, в т. ч. тканевую, доплерографию выполняли по стандартным рекомендациям [10, 11] с использованием ультразвуковой системы Aloka Alpha 7 (Япония) и векторного датчика с частотой 2,5 МГц. Размер и объем левого желу-

дочка определяли по методу Simpson. Рассчитывали объем левого предсердия, ФВ ЛЖ в автоматическом режиме с помощью интегрированного программного обеспечения, массу миокарда ЛЖ – по формуле R.B. Devereux.

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT). Показатели Е, А и DT оценивались из апикального доступа в проекции четырехкамерного сечения с помощью импульсно-волновой доплерографии, размещая контрольный объем между концами створок митрального клапана. Максимальную скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') определяли при помощи импульсно-волновой тканевой доплерографии из апикального доступа, устанавливая контрольный объем на митральное кольцо в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Величину e' получали путем усреднения скоростей из области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Значения отношения Е/е' усредняли из 3 последовательных сердечных циклов.

В статистическую обработку включали результаты обследования пациентов, постоянно принимавших назначенные антигипертензивные препараты (допускалось как применение, так и неприменение аторвастатина), используя пакет прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Образовавшиеся группы проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены в виде средней арифметической (М), стандартного отклонения средней арифметической (SD). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по критерию t Стьюдента, по качественным – с использованием критерия χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние антигипертензивной терапии, включавшей верапамил или амлодипин, на клинический статус и параметры эхокардиографии у пациентов с гипертонической болезнью и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ проанализировано нами ранее [5]. В группе лечения верапамилом аторвастатин постоянно принимали 43 (50,6%) из 85, в группе амлодипина – 40 (48,8%) из 82 пациентов. Это позволяло провести сравнение результатов лечения в подгруппах, получавших и не получавших статин.

В *таблицах 1 и 2* представлены характеристики пациентов, рандомизированных для терапии верапамилом или амлодипином в сочетании с аторвастатином или без него. Обследованные образовавшихся подгрупп оказались сопоставимыми по ряду показателей.

Прием аторвастатина, кроме закономерного снижения уровня ЛПНП, сопровождался тенденцией к улучшению показателей диастолической функции ЛЖ без существенного изменения других оценивавшихся показателей (*табл. 3–6*). В подгруппах больных, получавших аторвастатин в сочетании с верапамилом или амлодипином, не отмечалось

Таблица 1. Исходные демографические и клинические показатели больных, рандомизированных в группу верапамила и получавших или не получавших аторвастатин ($M \pm SD$)

Показатель	Верапамил + аторвастатин (n = 43)	Верапамил без аторвастатина (n = 42)	p
Возраст, годы	62,9 ± 7,0	61,9 ± 7,4	0,915
Мужчины, n (%)	20 (46,5)	23 (54,8)	0,804
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 ± 4,3	26,4 ± 4,1	0,937
Курение в настоящее время, n (%)	6 (14,0)	4 (9,5)	0,819
ХСН: II ФК III ФК	40 (93,0) 3 (7,0)	41 (97,6) 1 (2,4)	1,000 0,658
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	12 (27,9)	9 (21,4)	0,768

Таблица 2. Исходные демографические и клинические показатели больных, рандомизированных в группу амлодипина и получавших или не получавших аторвастатин ($M \pm SD$)

Показатель	Амлодипин + аторвастатин (n = 40)	Амлодипин без аторвастатина (n = 42)	p
Возраст, годы	62,6 ± 7,4	60,9 ± 7,1	0,893
Мужчины, n (%)	16 (40,0)	21 (50,0)	0,718
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 ± 3,9	25,7 ± 3,8	0,855
Курение в настоящее время, n (%)	5 (12,5)	4 (9,5)	0,972
ХСН: II ФК III ФК	37 (92,5) 3 (7,5)	40 (95,2) 2 (4,8)	0,947 0,979
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	12 (30,0)	10 (23,8)	0,810

Таблица 3. Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей на фоне терапии, включавшей верапамил и аторвастатин ($M \pm SD$)

Показатель	Верапамил + аторвастатин исходно (n = 43)	Верапамил + аторвастатин через 12 мес. (n = 43)	p
ЧСС, ударов в минуту	74,7 ± 8,9	68,1 ± 8,0	<0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	158,2 ± 23,5	129,5 ± 17,7	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	94,0 ± 12,2	82,7 ± 8,6	<0,01
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	338,2 ± 29,6	396,2 ± 38,1	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,02
Качество жизни, баллы	34,0 ± 6,4	31,7 ± 5,0	0,03
NT-proBNP, пг/мл	511,6 ± 49,0	460,3 ± 37,4	0,02
ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 1,8	2,5 ± 1,5	<0,01
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,31 ± 0,35	4,13 ± 0,26	0,27
Индекс объема ЛП, мл/м ²	40,7 ± 8,8	39,0 ± 8,5	0,55
КДР ЛЖ, см	5,33 ± 0,37	5,02 ± 0,31	0,41
ФВ ЛЖ, %	60,9 ± 7,4	61,4 ± 7,5	0,79
ИММ ЛЖ, г/м ²	151,8 ± 11,6	140,5 ± 9,8	0,09
Е/А, ед.	0,67 ± 0,19	0,80 ± 0,24	0,02
IVRT, мс	111,4 ± 12,0	99,7 ± 10,3	0,13
DT, мс	242,5 ± 26,8	222,8 ± 23,0	0,06
е', см/с	5,28 ± 1,42	5,78 ± 1,62	0,18
Е/е', ед.	9,5 ± 3,3	9,7 ± 3,4	0,43

Таблица 4. Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей на фоне терапии, включавшей верапамил без аторвастатина ($M \pm SD$)

Показатель	Верапамил без аторвастатина исходно (n = 42)	Верапамил без аторвастатина через 12 мес. (n = 42)	p
ЧСС, ударов в минуту	73,7 ± 8,9	70,5 ± 7,8	<0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.	157,0 ± 23,6	131,9 ± 17,7	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	93,0 ± 12,4	84,5 ± 8,9	<0,01
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	334,1 ± 28,7	377,6 ± 38,0	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,02
Качество жизни, баллы	35,0 ± 6,5	32,9 ± 5,7	0,04
NT-proBNP, пг/мл	497,6 ± 50,1	483,2 ± 44,6	0,52
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 1,6	3,3 ± 1,4	0,67
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,27 ± 0,36	4,23 ± 0,34	0,91
Индекс объема ЛП, мл/м ²	40,1 ± 8,8	39,6 ± 8,2	0,87
КДР ЛЖ, см	5,17 ± 0,39	5,18 ± 0,33	0,96
ФВ ЛЖ, %	60,7 ± 7,3	59,0 ± 6,7	0,65
ИММ ЛЖ, г/м ²	151,0 ± 12,5	147,2 ± 10,5	0,44
Е/А, ед.	0,69 ± 0,17	0,76 ± 0,18	0,04
IVRT, мс	107,6 ± 11,0	105,8 ± 9,3	0,76
DT, мс	236,2 ± 26,4	229,9 ± 25,0	0,35
е', см/с	5,46 ± 1,45	5,50 ± 1,41	0,88
Е/е', ед.	9,5 ± 3,2	9,9 ± 3,1	0,26

существенного увеличения переносимости нагрузки при сравнении с отказавшимися от приема статина. Так, через 12 мес. увеличение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, составляло 17,1% в группе «верапамил + аторвастатин», 13% – «верапамил без аторвастатина», 19,6% – «амлодипин + аторвастатин», 17,0% – «амлодипин без аторвастатина» ($p > 0,05$ для всех сравнений). Необходимо отметить достоверное снижение уровня NT-proBNP в крови, наблюдавшееся только в подгруппах пациентов, принимавших статин, что может ассоциироваться с улучшением прогноза [12]. Значительный регресс гипертрофии ЛЖ регистрировался в группах лечения амлодипином, но не верапамилом, независимо от приема аторвастатина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основная область применения статинов – коррекция дислипидемии и предупреждение осложнений атеросклероза [13]. При ХСН особое значение имеют плейотропные эффекты статинов: противовоспалительный, улучшение функции эндотелия путем усиления синтеза оксида азота, ограничение ремоделирования сердца, уменьшение оксидативного стресса [14, 15]. Для больных с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ важна способность статинов уменьшать гипертрофию и фиброз миокарда, улучшать его диастолическую функцию [16].

Однако крупные рандомизированные клинические исследования не выявляли положительного влияния стати-

нов на прогноз у больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. В проекте CORONA ($n = 5\,011$) у пациентов старше 60 лет с систолической ХСН розувастатин в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо не снижал суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта в течение 32,8 мес. (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,83 до 1,02; $p = 0,12$), хотя достоверно уменьшал частоту госпитализаций из-за сердечно-сосудистых причин ($p < 0,001$) [17]. Все же дополнительный анализ результатов исследования CORONA показал, что при самом низком уровне NT-proBNP (при более легкой ХСН) розувастатин значительно снижал частоту регистрации событий первичной конечной точки [18]. В исследовании GISSI-HF у больных с ХСН ($n = 4\,631$) розувастатин в дозе 10 мг/сут не снижал риск смертельного исхода или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам по сравнению с плацебо (ОР 1,01 при 99% ДИ от 0,908 до 1,112; $p = 0,903$), в т. ч. у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [19].

Между тем нельзя было исключить, что нейтральный результат CORONA и GISSI-HF обусловлен применением гидрофильного розувастатина, отличающегося низким уровнем проникновения в миокард. По данным метаанализа ($n = 10\,966$), липофильные статины (в частности, применявшийся нами аторвастатин), в высокой степени поглощающиеся миокардом, способны оказывать более эффективными у больных с ХСН [20]. Однако в крупном рандомизированном исследовании PEARL ($n = 574$) липофильный питавастатин в дозе 2 мг/сут также не снижал

ЛИПРИМАР®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АТОРВАСТАТИН

Зарегистрирован в 118 странах.
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹

*Для выбора Липримара у него есть много веских причин.
Знакомьтесь, вот семь из них!*



**СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов²⁻⁷**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое название: Липримар®, Международное непатентованное название: аторвастатин, Регистрационный номер: П N014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** Гиперхолестеринемия: – в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип Ia и Ib по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; – для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недостаточны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; – вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышенная активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови не менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузариновой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диарея, тошнота, диспепсия, онемение, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гиперликемия, назофарингит. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.**



Пфайзер, Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00, www.pfizer.com



Сила. Доказательство. Уверенность.

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149-58. 3. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685-96. 4. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18:220-228. 5. Schwart G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711-1718. 6. Amato P. et al. N Engl J Med 2006; 225: 549-559. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар П N014014/01-190216.

риск смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,632 до 1,345; $p = 0,672$) [21]. Для объяснения неэффективности статинов при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ предложены гипотезы коэнзима Q (убихинона), липопротеина эндотоксина и селенопротеина [22]. Хотя низкий уровень холестерина ассоциируется с ухудшением исходов у больных с ХСН, он безопасен, если обусловлен приемом статинов [23].

В нашем исследовании не зарегистрировано смертельных исходов, что не позволяло формировать представление о прогностическом влиянии проводившейся терапии. Вместе с тем в ретроспективных и наблюдательных исследованиях у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ статины достоверно снижали общую смертность [24–27]. К. Nochioka и соавт. [28] показали, что снижение смертности в когорте больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, получавших статины, обеспечивалось уменьшением смертности от инфекций и частоты внезапной смерти. Последнее может быть связано с меньшим количеством острых коронарных событий при приеме статинов.

Таблица 5. Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей на фоне терапии, включавшей амлодипин и аторвастатин ($M \pm SD$)

Показатель	Амлодипин + аторвастатин исходно (n = 40)	Амлодипин + аторвастатин через 12 мес. (n = 40)	p
ЧСС, ударов в минуту	73,3 ± 8,4	73,0 ± 8,1	0,91
Систолическое АД, мм рт. ст.	159,2 ± 22,3	127,9 ± 15,6	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,0 ± 9,7	80,2 ± 7,2	<0,01
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	340,5 ± 27,0	407,3 ± 36,6	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,03
Качество жизни, баллы	34,1 ± 6,5	30,2 ± 5,7	0,02
NT-proBNP, пг/мл	497,5 ± 48,1	450,6 ± 37,3	0,04
ЛПНП, ммоль/л	3,8 ± 1,9	2,6 ± 1,5	<0,01
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,38 ± 0,25	4,13 ± 0,20	0,47
Индекс объема ЛП, мл/м ²	42,5 ± 9,2	37,0 ± 8,6	0,02
КДР ЛЖ, см	5,20 ± 0,36	5,01 ± 0,31	0,04
ФВ ЛЖ, %	61,3 ± 8,7	62,8 ± 8,4	0,65
ИММ ЛЖ, г/м ²	150,8 ± 10,9	133,9 ± 9,1	<0,01
Е/А, ед.	0,69 ± 0,17	0,82 ± 0,18	0,02
IVRT, мс	105,3 ± 10,5	95,4 ± 8,5	0,27
DT, мс	235,4 ± 28,1	214,9 ± 23,6	0,08
е', см/с	5,45 ± 1,44	6,30 ± 1,58	0,02
Е/е', ед.	9,7 ± 2,9	9,1 ± 2,7	0,03

Мы наблюдали лишь тенденцию к улучшению показателей диастолической функции ЛЖ и дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов, получавших аторвастатин в дополнение к верапамилу или амлодипину. В значительной степени это может быть связано с недостаточной статистической мощностью исследования. Ранее в небольших работах было показано, что аторвастатин снижал уровень маркеров воспаления, улучшал функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [29, 30]. Однако авторы крупного проекта HF-ACTION (n = 2 331) не получили доказательств улучшения качества жизни и переносимости физической нагрузки при добавлении различных статинов к лечению пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ [31]. Н.-Y. Lee и соавт. [32] в небольшом исследовании SAPHIRE у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ сравнили влияние низкой дозы (10 мг/сут) гидрофильного правастатина и высокой дозы (4 мг/сут) липофильного питавастатина на систолическую функцию ЛЖ и толерантность к физической нагрузке. Через год лечения оба статина значительно повышали фракцию выброса ЛЖ. При этом только правастатин значительно увеличивал дистанцию в

Таблица 6. Динамика клинических, биохимических и эхокардиографических показателей на фоне терапии, включавшей амлодипин без аторвастатина ($M \pm SD$)

Показатель	Амлодипин без аторвастатина исходно (n = 42)	Амлодипин без аторвастатина через 12 мес. (n = 42)	p
ЧСС, ударов в минуту	72,9 ± 8,3	76,7 ± 9,0	0,08
Систолическое АД, мм рт. ст.	158,6 ± 22,4	129,1 ± 13,5	<0,01
Диастолическое АД, мм рт. ст.	93,4 ± 11,3	82,5 ± 8,7	<0,01
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	344,4 ± 30,2	402,8 ± 37,6	<0,01
Клиническое состояние, баллы	1,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,03
Качество жизни, баллы	33,5 ± 6,7	31,2 ± 5,9	0,04
NT-proBNP, пг/мл	485,6 ± 48,8	461,5 ± 41,8	0,19
ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 1,7	3,4 ± 1,5	0,70
Переднезадний диаметр ЛП, см	4,22 ± 0,21	4,19 ± 0,20	0,92
Индекс объема ЛП, мл/м ²	40,9 ± 8,9	37,6 ± 8,5	0,04
КДР ЛЖ, см	5,08 ± 0,37	5,13 ± 0,27	0,84
ФВ ЛЖ, %	62,1 ± 8,5	62,2 ± 8,3	0,97
ИММ ЛЖ, г/м ²	147,7 ± 10,6	137,6 ± 9,0	0,04
Е/А, ед.	0,71 ± 0,15	0,78 ± 0,17	0,04
IVRT, мс	103,2 ± 9,9	97,7 ± 8,1	0,35
DT, мс	230,0 ± 28,1	221,9 ± 25,5	0,42
е', см/с	5,51 ± 1,36	6,14 ± 1,47	0,03
Е/е', ед.	9,7 ± 2,9	9,3 ± 2,4	0,04

тесте с 6-минутной ходьбой. Отмечалось, что гидрофильные и – в еще большей степени – липофильные статины (из-за действия на центральную нервную систему) способствуют усилению ощущения мышечной усталости [33].

Согласно результатам исследования ASCOT-LLA, пациенты с артериальной гипертензией и другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых во многих случаях имеется ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, получают прогностическую выгоду при добавлении аторвастатина в дозе 10 мг/сут к адекватной антигипертензивной терапии [34]. Через 15 лет после получения этих данных остается неясным влияние статинов на течение и прогноз ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ из-за

отсутствия соответствующих проспективных рандомизированных контролируемых исследований достаточной статистической мощности.

В настоящее время сложность патогенеза ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и разнообразие ее фенотипических проявлений требуют индивидуального подбора терапии основного заболевания, которым чаще всего является артериальная гипертензия [35]. Это обеспечивает улучшение клинического состояния пациентов и увеличение их толерантности к физической нагрузке. Добавление к лечению статинов целесообразно главным образом с учетом потенциально возможного улучшения прогноза больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(8): 543–551.
- Yamamoto K. Pharmacological Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Yonago Acta Med*, 2017, 60(2): 71–76.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 776–803.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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): 2129–2200.
- Канорский С.Г., Середа А.Ф. Сравнение верапамила и амлодипина при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*, 2016, 56(12): 27–32.
- Hung MJ, Cheng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract*, 2002, 56(1): 57–62.
- Patel K, Fonarow GC, Ahmed M, Morgan C, Kilgore M, Love TE, et al. Calcium channel blockers and outcomes in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6): 945–952.
- Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses. *Int J Cardiol*, 2016, 214: 301–306.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007, 28(20): 2539–2550.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(2): 107–133.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J*, 2015, 36(3): 233–270.
- Jhund PS, Anand IS, Komajda M, Claggett BL, McKelvie RS, Zile MR, et al. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(8): 809–817.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999–3058.
- Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*, 2017, 120(1): 229–243.
- Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, Kumar P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2016, 389(7): 695–712.
- Kudo S, Satoh K, Nogi M, Suzuki K, Sunamura S, Omura J, et al. SmgGDS as a Crucial Mediator of the Inhibitory Effects of Statins on Cardiac Hypertrophy and Fibrosis: Novel Mechanism of the Pleiotropic Effects of Statins. *Hypertension*, 2016, 67(5): 878–889.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2007, 357(22): 2248–2261.
- Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, et al. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(20): 1850–1859.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1231–1239.
- Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(2): 177–188.
- Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, Sato Y, Shindo S, Kotooka N, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J*, 2013, 77(4): 917–925.
- Kihara Y. Statin therapy in chronic heart failure: frog prince or bare frog? *Circ J*, 2013, 77(4): 895–897.
- Silva S, Lourenço P, Paulo C, Ferreira E, Lebreiro A, Sousa A, et al. Statin-induced low cholesterol is not associated with poor outcome in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(3): 284–290.
- Shah R, Wang Y, Foody JM. Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients ≥ 65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*, 2008, 101(2): 217–222.
- Roik M, Starczewska MH, Huczek Z, Kochanowski J, Opolski G. Statin therapy and mortality among patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular function—a preliminary report. *Acta Cardiol*, 2008, 63(6): 683–692.
- Liu G, Zheng XX, Xu YL, Ru J, Hui RT, Huang XH. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2014, 113(7): 1198–1204.
- Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlström U, Lund LH. Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of ≥ 50 . *Circ Heart Fail*, 2015, 8(5): 862–870.
- Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S, et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J*, 2015, 79(3): 574–582.
- Castro PF, Miranda R, Verdejo HE, Greig D, Gabrielli LA, Alcaíno H, et al. Pleiotropic effects of atorvastatin in heart failure: role in oxidative stress, inflammation, endothelial function, and exercise capacity. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(4): 435–441.
- Bielecka-Dąbrowa A, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 2009, 15(12): MS12–MS23.
- Kelly JP, Dunning A, Schutte PJ, Fiuzat M, Leifer ES, Fleg JL, et al. Statins and Exercise Training Response in Heart Failure Patients: Insights From HF-ACTION. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(8): 617–624.
- Lee HY, Cho HJ, Kim HY, Jeon HK, Shin JH, Kang SM, et al. Effects of intensive versus mild lipid lowering by statins in patients with ischemic congestive heart failure: Korean Pitavastatin Heart Failure (SAPHIRE) study. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(6): 754–763.
- Perez AC, Jhund P, Preiss D, Kjekshus J, McMurray JJ. Effect of rosuvastatin on fatigue in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(10): 1121–1122.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361(9364): 1149–1158.
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Roadmap. *Circulation*, 2016, 134(1): 73–90.

О.В. СИРОТКИНА^{1,3}, д.б.н., Н.А. СУРИНТ², А.А. ТОПАНОВА¹, к.м.н., Т.В. ВАВИЛОВА^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Городской консультативно-диагностический центр №1, Санкт-Петербург

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Частота атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей растет во всем мире, и проведенные в ряде стран исследования показали ассоциацию роста заболеваемости хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей с другими сердечно-сосудистыми событиями, а также с плохим прогнозом. Одним из путей улучшения отдаленных результатов реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей может стать разработка алгоритма комплексного подхода к лечению, который позволит персонализировать медикаментозную терапию у данной группы пациентов. В исследование вошли 105 пациентов обоего пола (средний возраст 68 ± 1 лет), перенесших реконструктивные операции на артериях по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, наблюдавшихся в ГКДЦ №1 г. Санкт-Петербурга с 2008 г. по настоящее время. Все пациенты до обращения за консультацией получали в качестве антиагрегантной терапии ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг в сутки. Коррекция антиагрегантной терапии проводилась на основании клинических данных с учетом проведенного лабораторного и молекулярно-генетического исследования. Контроль функциональной активности тромбоцитов осуществлялся по показателям АДФ- и коллаген-индуцированной импедансной агрегатометрии. Учет генетических особенностей метаболизма лекарственных препаратов, а также факторов, влияющих на агрегацию тромбоцитов, с одновременной лабораторной оценкой функциональной активности тромбоцитов, позволил добиться одинаково стабильно низкой остаточной реактивности тромбоцитов у всех пациентов, включенных в исследование, путем назначения индивидуального режима (монотерапия АСК, монотерапия клопидогрелом, ДАТ) и дозы (АСК 100 мг или 150 мг в сутки) антиагрегантов.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, персонализированная антиагрегантная терапия, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, импедансная агрегатометрия.

O.V. SIROTKINA^{1,3}, Doctor in biological sciences, N.A. SURINT², A.A. TOPANOVA¹, PhD in medicine, T.V. VAVILOVA^{1,2}, MD, Prof.

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia

² City Diagnostic Center No 1

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

INDIVIDUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES: MYTH OR REALITY?

The incidence of atherosclerosis in the arteries of the lower extremities is increasing all over the world, and studies conducted in several countries have shown that increased incidence of chronic obliterating diseases of lower extremity arteries is associated with other cardiovascular events, and with poor prognosis. The development of an algorithm for an integrated approach to treatment that will make it possible to personalize the drug therapy in this group of patients was one of the ways to improve the long-term results of reconstructive interventions on the arteries of the lower extremities. The study included 105 patients of both sexes (mean age 68 ± 1) who underwent reconstructive surgery on the arteries due to obliterating atherosclerosis of the lower extremities followed-up in the City Diagnostic Center No. 1 in St. Petersburg from 2008 until now. Before seeking treatment, all patients received acetylsalicylic acid (ASA) 100 mg per day as antiplatelet therapy. The antiplatelet therapy was adjusted on the basis of clinical data, taking into account the laboratory and molecular genetic test results. The functional activity of platelets was monitored according to the ADP- and collagen-induced impedance aggregation indices. Identification of genetic peculiarities of the drug metabolism and the factors that influence platelet aggregation and the simultaneous laboratory evaluation of the functional activity of platelets made it possible to achieve the stably low residual reactivity of platelets in all patients included in the study by assigning an individual regimen (ASA monotherapy, clopidogrel monotherapy, DAT) and doses (ASA 100 mg or 150 mg per day) of antiplatelet agents.

Keywords: obliterating atherosclerosis of the lower extremities, personalized antiplatelet therapy, clopidogrel, acetylsalicylic acid, impedance aggregometry.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 17,5 млн человек в год [1]. В структуре смертности населения России ССЗ занимают ведущее место – 56,4%, что приносит экономический ущерб около 1 трлн руб. в год, или около 3% ВВП [2]. При этом до 80% преждевременных сердечно-сосудистых событий может быть предотвращено [1]. По мнению российских экспертов, основной причиной удручающей статистики является недостаточное развитие мер по профилактике ССЗ, коррекции факторов риска, терапии имеющихся заболеваний, предупреждению осложнений, а также контролю эффективности проводимого лечения [2].

В основе патогенеза многих ССЗ лежит атеротромбоз – адгезия и агрегация тромбоцитов на месте нестабильной атеросклеротической бляшки (эрозии, трещины или разрыва эндотелия на поверхности бляшки) с образованием внутрисосудистого тромба, обуславливающего фатальные осложнения ИБС (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром), острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), критическую ишемию нижних конечностей [3]. Ингибирование тромбоцитарной агрегации является в настоящее время ключевым терапевтическим подходом в лечении и профилактике ССЗ атеросклеротического генеза.

Клинические трайлы подтвердили эффективность антиагрегантной терапии в предотвращении повторных и фатальных сердечно-сосудистых событий, однако большинство из них посвящены ССЗ коронарного и церебрального бассейнов [4, 5], так же как и рекомендации в основном сфокусированы на режимах антиагрегантной терапии при поражении артерий сердца и нарушениях мозгового кровообращения [2, 6, 7].

Между тем частота атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей растет во всем мире, проведенные в ряде стран исследования показали ассоциацию роста заболеваемости хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) с другими сердечно-сосудистыми событиями, а также с плохим прогнозом ССЗ (сокращение продолжительности жизни, генерализация атеросклероза) [8].

Несмотря на широкие возможности современной хирургии и появление новых лекарственных препаратов, остается актуальной проблема вторичной профилактики атеротромботических осложнений в послеоперационном периоде у больных с ХОЗАНК, таких как тромбоз шунта, стента, поражения других артериальных бассейнов, приводящих к критической ишемии нижних конечностей, повторным хирургическим вмешательствам или к ампутации и, как следствие, к тяжелой инвалидизации пациентов. Согласно статистическим данным, реокклюзия (тромбоз) зоны первичной реконструкции у пациентов с облитерирующим артериосклерозом артерий нижних конечностей через 1 год составляет 10%, а через 5 лет достигает 83%.

Одним из путей улучшения отдаленных результатов реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей может стать разработка алгоритма комплексного подхода к лечению, который позволит персонализировать медикаментозную терапию у данной группы пациентов.

Вопрос о персонализированной антиагрегантной терапии у больных ССЗ давно и неоднократно поднимался как научным, так и клиническим сообществом. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что индивидуальный подбор дозы и режима антиагрегантной терапии, а также лабораторный мониторинг функциональной активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии могут достоверно улучшить клинические исходы и прогноз течения заболевания. Вместе с тем отдельные исследования показали снижение количества фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при изменении терапии на основании определения функциональной активности тромбоцитов лабораторными методами [9, 10]. Клинические рекомендации подчеркивают и эксперты соглашаются с тем, что рутинно выполнять лабораторный мониторинг остаточной реактивности тромбоцитов при назначении антиагрегантов не следует, но не исключают использование такого контроля у пациентов с высоким риском, в том числе ранее перенесших тромбоз стента, шунта, с множественным стентированием, поражением других артериальных бассейнов, у лиц, имеющих высокий риск развития кровотечений, при подозрении на резистентность к антиагрегантным препаратам, при плохой приверженности лечению [2, 11].

Целью данного исследования явилось применение оригинального алгоритма лабораторного и молекулярно-генетического исследования для оценки функционального состояния тромбоцитов и оптимизации антиагрегантной терапии у амбулаторных больных, перенесших реконструктивные операции на артериях нижних конечностей по поводу хронических облитерирующих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 105 пациентов обоего пола, 88 (84%) мужчин и 17 женщин (16%) в возрасте от 46 до 88 лет (средний возраст 68 ± 1 лет), перенесших реконструктивные операции на артериях по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей (аорто-бедренное бифуркационное шунтирование – 26,3%, подвздошно-бедренное шунтирование – 12,5%, бедренно-подколенное шунтирование – 26,4%, петлевая эндартерэктомия – 16,7%), с последующим стентированием или ангиопластикой (стентирование – 4,2%, балонная ангиопластика – 4,1%), наблюдавшихся в ГКДЦ №1 г. Санкт-Петербурга с 2008 г. по настоящее время (среднее время наблюдения $5,6 \pm 1,2$ лет).

При первичном обращении оценивалась степень генерализации атеросклероза (поражение атеросклерозом других сосудистых бассейнов) на основании заключений кардиологов и неврологов, УЗИС брахиоцефаль-

ных артерий (БЦА), а также данных об остром инфаркте миокарда (ОИМ) и/или остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось УЗИ артерий нижних конечностей, оценивалась степень хронической ишемии нижних конечностей по А.В. Покровскому до операции, после операции и на момент обращения, учитывались сроки обращения после проведенного оперативного лечения, вид оперативного вмешательства (стен-тирование, шунтирование аутовеной или синтетическим протезом, петлевая эндартерэктомия), уровень реконструктивного вмешательства (подвздошно-бедренный, бедренно-подколенный или подколенно-берцовый сегмент). У пациентов, перенесших повторные вмешательства на артериях нижних конечностей, устанавливалась причина проведения операции (тромбоз первичной реконструкции, прогрессирование атеросклероза в других сегментах артерий нижних конечностей). Критериями исключения были отказ от обследования, заболевания крови, системные заболевания сосудов, онкологические заболевания, сахарный диабет (СД) 1-го или 2-го типа в стадии декомпенсации и субкомпенсации, нестабильная стенокардия, наличие ОИМ и/или ОНМК, перенесенного менее 3 месяцев назад, наличие нарушений ритма, ХСН выше 2 ст. по NYHA, семейная гиперлипидемия.

На момент включения в исследование 22 человека (21%) имели более одного оперативного вмешательства для реконструкции сосудов нижних конечностей, у 36 пациентов (34%) наблюдалось атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов. За время наблюдения 4 пациента (3,8%) скончались, в том числе трое в результате ОИМ и один – ОНМК. У 10 больных (9,5%) за время наблюдения развились тромбозы в месте реконструкции, 8 пациентам (7,6%) были проведены повторные операции на артериях нижних конечностей.

Всем пациентам выполнялись лабораторные исследования согласно поставленному диагнозу и клиническому состоянию (определение холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП с подсчетом атерогенного индекса, фибриногена, уровня D-димера в плазме крови, уровня С-реактивного белка), а также клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцитов (MPV) стандартными лабораторными методами.

Контроль функциональной активности тромбоцитов осуществлялся по показателям АДФ- (10 мкМ) и коллаген- (20 мкг) индуцированной импедансной агрегатометрии на агрегометре «Chrono-log» (Chrono-log Corporation, США). В качестве параметров функциональной активности тромбоцитов оценивались амплитуда (степень) агрегации (Ом), площадь под кривой (AUC, интегральная характеристика активности тромбоцитов, Ом/мин) и время задержки агрегации (Lag-time, с).

Определение полиморфных вариантов генов тромбоцитарных рецепторов для фибриногена (Leu33Pro GP IIIa), коллагена (C807T GP Ia) и АДФ (G36T P2Y12), а также генов семейства цитохромов P-450 CYP2C19*2 (G681A), CYP2C19*3 (G636A) и CYP3A5*3 (A6986G), отвечающих за

метаболизм ксенобиотиков, проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием реактивов НПФ «ДНК-Технология» (Россия) и «Литех» (Россия) на амплификаторе ДТ-96 (НПФ «ДНК-Технология», Россия). ДНК выделяли из венозной крови, стабилизированной ЭДТА, наборами реагентов «Проба-ГС-Генетика» НПФ «ДНК-Технология» (Россия) согласно прилагаемой инструкции.

Все пациенты до обращения за консультацией получали в качестве антиагрегантной терапии ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг в сутки. В соответствии с клиническими показаниями при необходимости больным назначалась гипотензивная и липидснижающая терапия. Коррекция антиагрегантной терапии проводилась на основании клинических данных с учетом проведенного лабораторного и молекулярно-генетического исследования. Генетическое исследование проводилось при первичном обращении, функциональная активность тромбоцитов и другие лабораторные тесты оценивались при первичном обращении, через 1 месяц после назначения антиагрегантной терапии, через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. В дальнейшем осмотр и обследование пациентов проводились 1 раз в год.

Конечными точками считались развитие тромбоза в месте реконструкции, усиление степени ишемии нижних конечностей, повторное реконструктивное вмешательство, тромбоз эмболические события в других артериальных бассейнах (ОНМК, ОИМ), ампутация нижней конечности, смерть от сердечно-сосудистых событий.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы STATISTICA. Для сравнения исследуемых лабораторных параметров применяли непараметрические методы: в разные сроки наблюдения парный тест Вилкоксона, в зависимости от режима антиагрегантной терапии – тест Манна – Уитни, для анализа взаимосвязи между параметрами – корреляционный анализ по Спирману. За значимый уровень достоверности принимали $p < 0,05$. Значения исследуемых параметров представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) или медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): Me (25%–75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты общих лабораторных исследований, выполненных в процессе наблюдения за больными, представлены в *таблице 1*. Количество тромбоцитов и MPV не выходили за рамки нормальных значений и не менялись существенно за время наблюдения. Уровень триглицеридов и ЛПВП не отличался в разные сроки наблюдения, в то время как уровень холестерина, ЛПНП, и индекс атерогенности снижался, достигая в 6 месяцев достоверных различий по сравнению с первичными измерениями. Однако к концу 1 года их уровень не отличался от исходного. Аналогичная динамика наблюдалась для D-димера и С-реактивного белка. Следует отметить, что уровень фибриногена плазмы крови достоверно снизился через три месяца наблюдения за пациентами и далее стабильно оставался в пределах нормальных значений.

Таблица 1. Результаты общих лабораторных исследований, выполненных в процессе наблюдения за больными

Исследуемый параметр	Значения исследуемых параметров, Ме (25–75%)			
	Первичное наблюдение	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	238 (207–280)	216 (182–278)	243 (214–278)	213 (181–286)
MPV, фл	10,5 (9,6–11,1)	10,1 (9,9–10,9)	10,3 (9,7–10,8)	9,9 (9,7–11,2)
Холестерин, ммоль/л	5,3 (3,1–8,5)	5,0 (4,2–7,2)	5,1 (2,9–7,4)****	5,2 (3,5–6,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (1,0–1,9)	1,2 (1,1–1,7)	1,3 (1,0–1,8)	1,3 (1,1–1,6)
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1–1,6)	1,3 (1,1–1,7)	1,5 (1,1–1,7)	1,4 (1,2–1,5)
ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,6–4,1)	3,0 (2,7–3,4)	2,9 (2,2–3,6)***	3,2 (2,6–3,7)
Коэффициент атерогенности	3,2 (2,4–4,0)	2,6 (2,2–3,3)	2,5 (1,7–3,7)**	2,9 (2,6–3,6)
Фибриноген, г/л	4,0 (3,5–4,6)	3,7 (3,2–4,1)*	3,6 (3,2–4,1)**	3,5 (3,1–3,9)***
D-димер, мкг/мл	1,4 (0,7–2,4)	0,7 (0,5–1,9)	1,2 (0,6–1,9)***	1,5 (0,7–3,4)
C-реактивный белок, мг/л	4,6 (2,8–7,1)	3,6 (1,8–9,1)	2,0 (1,3–5,9)****	2,3 (1,5–3,8)

* $p < 0,001$, ** $p < 0,005$, *** $p < 0,01$, **** $p < 0,05$ – по сравнению с первичным наблюдением

Молекулярно-генетический анализ выявил у 16% пациентов наличие полиморфного варианта или сочетание полиморфных вариантов генов CYP3A5 и CYP2C19, ассоциированных с замедленным метаболизмом ксенобиотиков, в том числе клопидогрела. У 47% больных были детектированы полиморфные варианты тромбоцитарных рецепторов (Leu33Pro GP IIIa, C807T GP Ia, G36T P2Y12), ассоциированные с повышением функциональной активности тромбоцитов и плохим ответом на антиагрегантную терапию, при этом у трети пациентов наблюдалось сочетание двух или трех неблагоприятных генотипов.

В соответствии с диагнозом и клиническим состоянием всем пациентам, включенным в исследование, назначалась антиагрегантная терапия. Индивидуальный подбор антиагрегантной терапии проводился с учетом результатов всего комплекса клинических данных, лабораторных и молекулярно-генетических исследований, а также уровня функциональной активности тромбоцитов при первичном обследовании (рис. 1). В соответствии с данным подходом все больные были разделены на 5 групп, в каждой из которых был предложен свой режим антиагрегантной терапии (табл. 2). В качестве анти-

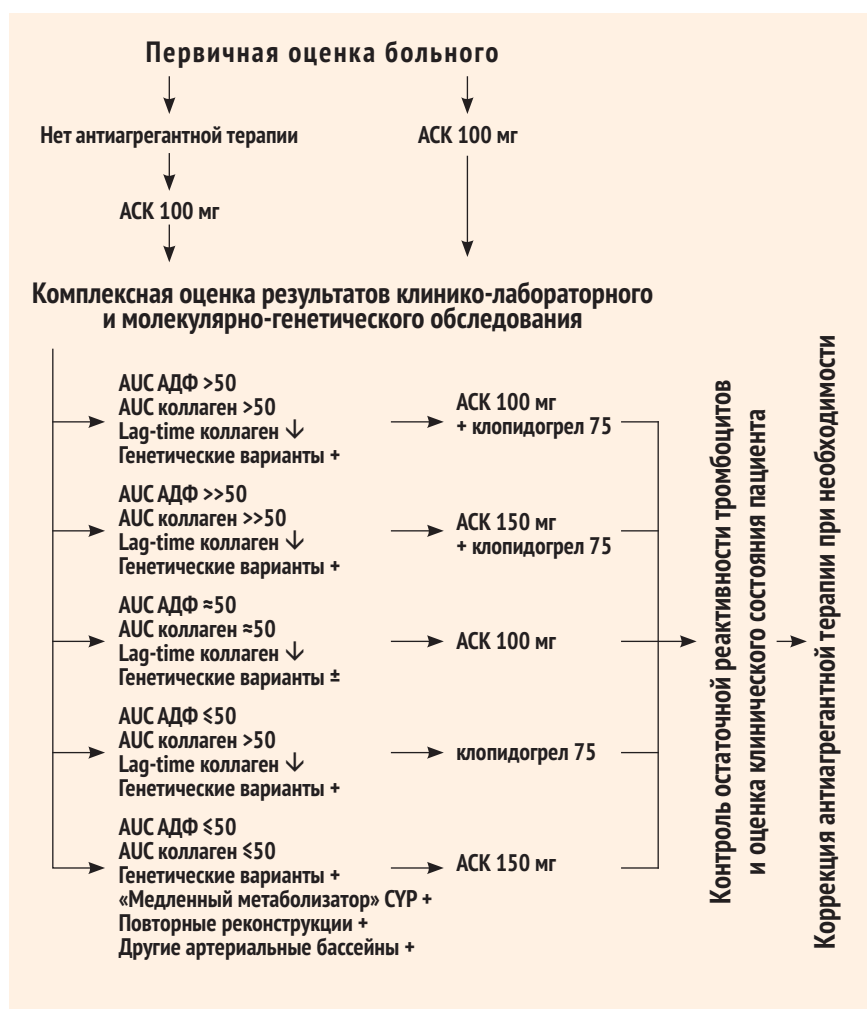
Рисунок 1. Алгоритм подбора индивидуальной антиагрегантной терапии

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с индивидуальным режимом антиагрегантной терапии

Группа	Количество пациентов, n	Антиагрегант, доза, мг/сутки	AUC, Ом/мин при первичном обследовании, Ме (25% – 75%)		Носители неблагоприятных генетических вариантов, n		Пациенты с числом реконструкций >1, n	Пациенты с поражением других артериальных бассейнов, n	Неблагоприятные исходы, n
			Индукция АДФ	Индукция коллаген	CYP3A5*3 CYP2C19*2 CYP2C19*3	Leu33ProGP1IIa C807T GP Ia G36T P2Y12			
1	42	АСК 100 + клопидогрел 75	57,9 (23,2–85,6)	53,1 (40,5–66,9)	9	24	7	18	3
2	6	АСК 150 + клопидогрел 75	80,9 (60,4–87,1)	61,1 (42,2–62,5)	0	4	1	0	0
3	46	АСК 100	54,6 (46,5–69,6)	55,9 (41,7–69,8)	5	18	12	12	13
4	5	клопидогрел 75	44,0 (14,4–67,6)	51,6 (30,6–64,7)	2	2	1	1	2
5	6	АСК 150	28,9 (12,2–51,3)	22,2 (10,4–53,1)	1	1	1	4	1

агрегантов пациенты получали АСК в дозе 100 мг или 150 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки и двойную антиагрегантную терапию (ДАТ): АСК 100 мг или 150 мг + клопидогрел 75 мг в сутки.

В общей когорте пациентов до подбора индивидуального режима антиагрегантной терапии интегральный показатель функциональной активности тромбоцитов AUC превышал 50 Ом/мин и для АДФ-, и для коллаген-индуцированной агрегации. Наибольшая функциональная активность наблюдалась в группах 1 и 2, более 50% пациентов в указанных группах имели неблагоприятные полиморфные варианты или их сочетание в генах, кодирующих тромбоцитарные рецепторы, дополнительно в 1-й группе часть пациентов имела генотипы цитохромов CYP3A5 и CYP2C19, ассоциированные с замедленным метаболизмом ксенобиотиков. Принимая во внимание клинические показания, результаты генотипирования и функциональной активности тромбоцитов, пациентам 1-й и 2-й групп была назначена ДАТ. В 3-ю группу также вошло некоторое количество пациентов, имеющих неблагоприятные генотипы тромбоцитарных рецепторов и цитохромов P-450 – 39 и 11% соответственно. Кроме того, все больные из групп 4 и 5 характеризовались наличием полиморфных вариантов указанных генов (табл. 2).

Через 3 месяца приема индивидуально подобранной антиагрегантной терапии у всех пациентов наблюдалось достоверное снижение таких параметров функциональной активности тромбоцитов, как амплитуда и AUC АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации, а также удлинение Lag-time коллаген-индуцированной агрегации по сравнению с первичным наблюдением (рис. 2, 3). Далее указанные параметры стабилизировались и при наблюдении через 6 и 12 месяцев достоверно не различались по сравнению с измерениями в 3 месяца. Время задержки АДФ-индуцированной агрегации не изменялось в течение срока наблюдения.

Динамика изменения параметров АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов в группах 1–5 также показала достоверное снижение функциональной активности тромбоцитов через 3 месяца и дальнейшую стабилизацию измеряемых параметров. На рисунке 4 во всех группах показана достаточно низкая остаточная реактивность тромбоцитов, оцениваемая по уменьшению AUC АДФ-индуцированной агрегации и удлинению Lag-time коллаген-индуцированной агрегации через 3 месяца, которая демонстрирует эффективности индивидуально подобранной антиагрегантной терапии.

Характерно изменение АДФ-индуцированных показателей для лиц, получающих клопидогрел или ДАТ, и коллаген-индукции для пациентов, принимающих АСК.

В ходе наблюдения у большинства больных, согласно совокупности критериев (лодыжечно-плечевой индекс, дистанция безболевого ходьбы, степень хронической ишемии по А.В. Покровскому), кровоток в пораженной конечности был клинически компенсирован. Тем не менее у 19 (18%) пациентов зафиксированы неблагоприятные исходы (тромбозы в месте реконструкции, повторные операции, ОИМ, ОНМК, смерть от сердечно-сосудистых событий), большинство из этих пациентов входило в группу 3 и получало АСК 100 мг в сутки (табл. 2). Следует подчеркнуть, что в целом только у 13 (12%) пациентов субъективно отмечалось ухудшение состояния, при этом неблагоприятные исходы случились у 9 из них.

Из 4 умерших пациентов двое входили в 1-ю группу, и два – в 3-ю группу индивидуальной антиагрегантной терапии. Следует подчеркнуть, что умершие пациенты 1-й группы были носителями полиморфных аллелей генов CYP3A5 и CYP2C19, ассоциированных с медленным превращением клопидогрела в активный метаболит, однако у них не наблюдалось высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне индивидуально подобранной антиагрегантной терапии.

Рисунок 2. Динамика параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в период наблюдения
а) амплитуда, б) AUC, в) Lag-time



Рисунок 3. Динамика параметров коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов в период наблюдения:
а) амплитуда, б) AUC, в) Lag-time

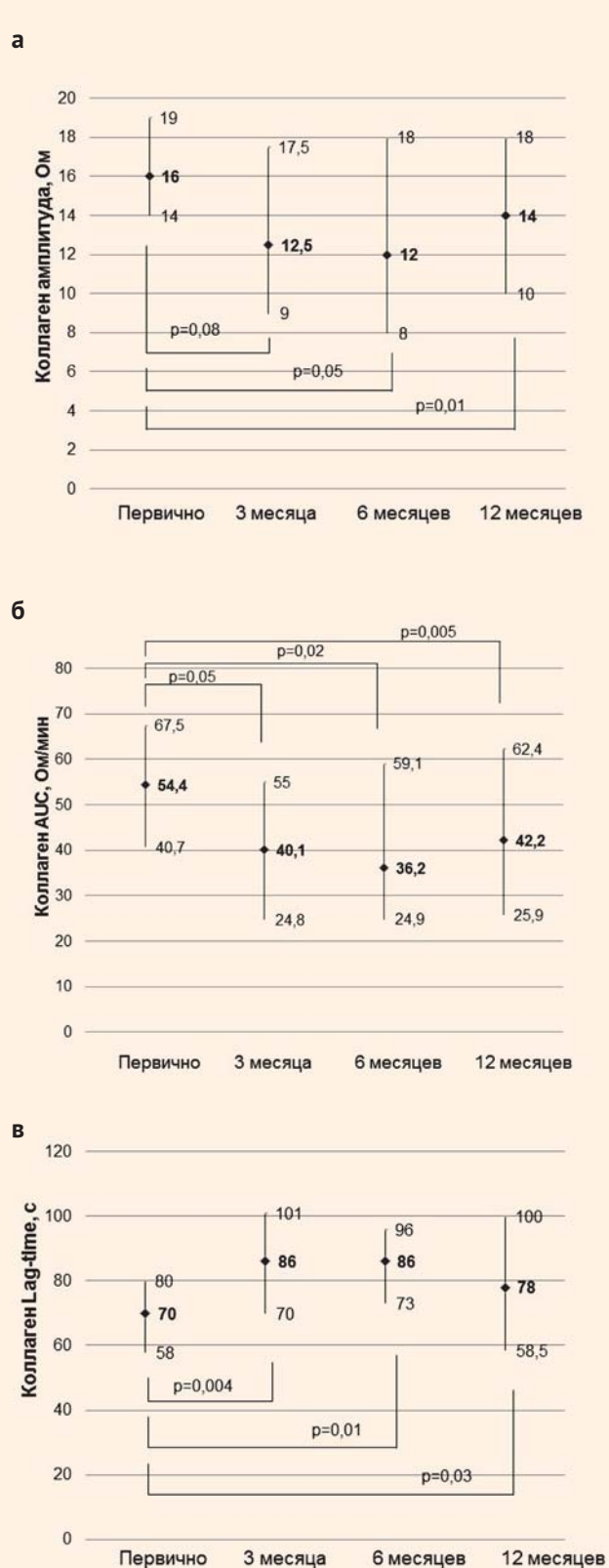
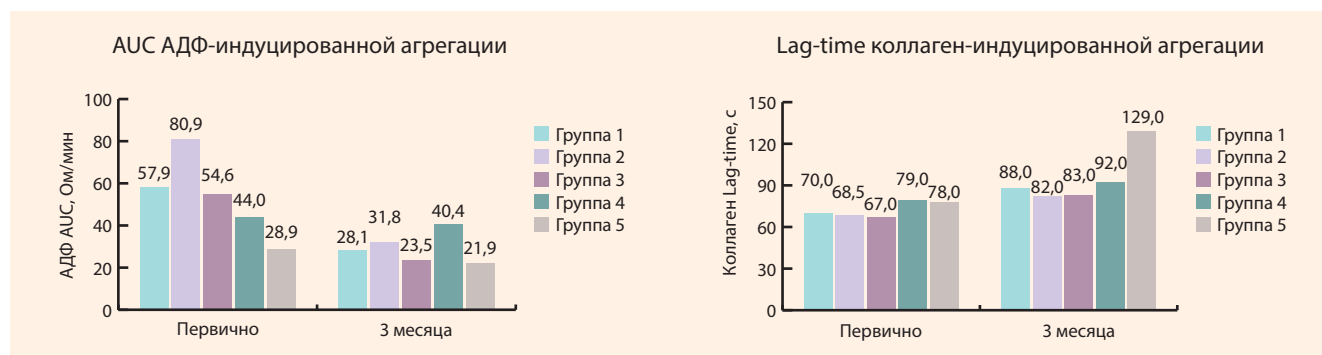


Рисунок 4. Остаточная реактивность тромбоцитов через 3 месяца индивидуально подобранной антиагрегантной терапии

8 пациентов (80%) с тромботическими осложнениями в зоне реконструкции входили в 3-ю группу и получали АСК 100 мг. Более половины (60%) пациентов с развившимся тромбозом имели полиморфные варианты генов тромбоцитарных рецепторов, ассоциированных с гипер-агрегацией тромбоцитов.

В исследуемой группе больных за весь период наблюдения не было зафиксировано геморрагических осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что оптимальная антиагрегантная терапия вносит значительный вклад в снижение частоты повторных сердечно-сосудистых событий. В то же время недостаточное подавление функциональной активности тромбоцитов и, как следствие, высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии ассоциированы с повторными ОИМ, ОНМК, тромбозами стента и другими осложнениями. Касаясь вопросов антиагрегантной терапии, в том числе клопидогрелом, нельзя не отметить высокую вариабельность индивидуального ответа пациентов на клопидогрел, которая обусловлена целым рядом причин, среди которых значимое место занимают генетические варианты цитохромов P-450, метаболизирующих клопидогрел, а также тромбоцитарных рецепторов, которые обеспечивают агрегацию тромбоцитов [10, 12]. Необходимость лабораторного мониторинга и индивидуального подхода к антиагрегантной терапии обсуждается давно. Отдельные авторы представляют свой положительный опыт по применению различных лабораторных методов, в том числе генетического тестирования аллельных вариантов цитохрома CYP2C19, в оценке и прогнозе остаточной реактивности тромбоцитов на фоне лечения антиагрегантами, а также алгоритмы к индивидуальному подбору режима (вид лекарственного препарата, сочетание препаратов, доза) антиагрегантной терапии [12–14]. Однако одно из последних масштабных исследований, посвященных лабораторному мониторингу антиагрегантов, ANTARCTIC не подтвердило большую эффективность и безопасность лечения при таком подходе по сравнению со стандартным подходом, который не предполагает

какого-либо лабораторного мониторинга и изменения на его основе режима антиагрегантной терапии [15]. В то же время детальный анализ результатов ANTARCTIC и других подобных исследований (GRAVITAS, TRIGGER-PCI) показывает значение диагноза, факторов риска, возрастных, гендерных и других особенностей выбранной группы пациентов для принятия решения о персонализированной антиагрегантной терапии [16]. Таким образом, вопрос об использовании лабораторных методов оценки функциональной активности тромбоцитов и индивидуального подбора антиагрегантов остается открытым и решается в каждом конкретном случае с учетом собственного опыта клиницистов и возможностей лабораторной службы лечебного учреждения.

В проведенном исследовании был использован алгоритм подбора и коррекции режима антиагрегантной терапии, описанный нами ранее [17]. Данный алгоритм впервые применен у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Анализ полученных данных показал положительные результаты индивидуального подхода к терапии антиагрегантами у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, которые согласуются с результатами применения аналогичного алгоритма у больных ССЗ после чрескожного коронарного вмешательства, представленными Kołtowski L. и соавт. [14]. Учет генетических особенностей метаболизма клопидогрела, а также факторов, влияющих на агрегацию тромбоцитов, с одновременной лабораторной оценкой функциональной активности тромбоцитов, позволил добиться одинаково стабильно низкой остаточной реактивности тромбоцитов у всех пациентов, включенных в исследование, путем назначения индивидуального режима (монотерапия АСК, монотерапия клопидогрелом, ДАТ) и дозы (АСК 100 мг или 150 мг в сутки) антиагрегантов.

Следует особо отметить долгосрочное наблюдение за пациентами и регулярный лабораторный контроль остаточной реактивности тромбоцитов – факторы, которые обеспечили приверженность лечению, низкую частоту неблагоприятных исходов, отсутствие геморрагических осложнений на фоне антиагрегантной терапии. Необходимо отдельно анализировать пациентов, у которых, несмотря на терапию, произошли сердечно-сосуди-

стые события, ставшие причиной смерти или приведшие к оперативным вмешательствам. Все больные, в течение времени наблюдения получившие тромбоз или подвергшиеся оперативному вмешательству, исходно имели удовлетворительное клиническое состояние и относительно невысокую, по сравнению с другими пациентами, степень АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации, в то же время все они были носителями неблагоприятных полиморфных вариантов генов тромбоцитарных рецепторов. В качестве антиагреганта была выбрана АСК 100 мг, что полностью соответствует клиническим рекомендациям по лечению и профилактике повторных эпизодов у больных с поражением артерий нижних конечностей. Однако указанным пациентам данной терапии оказалось недостаточно для предотвращения развития тромботических осложнений, что еще раз косвенно подтверждает необходимость индивидуального подхода и более строгого учета всей совокупности факторов риска для прогнозирования возможных исходов и своевре-

менной коррекции антиагрегантной терапии. Эти результаты полностью согласуются с исследованием CAPRIE, которое включало значительное количество пациентов с симптоматическим поражением артерий нижних конечностей и показало для данной категории больных недостаточность терапии АСК по сравнению с клопидогрелом для снижения риска неблагоприятных сосудистых событий [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к лечению больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с использованием алгоритма индивидуального подбора антиагрегантной терапии позволяет поддерживать функциональную активность тромбоцитов на стабильно низком уровне и улучшить отдаленные результаты реконструктивных операций, избегая геморрагических осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. www.who.int/cardiovascular_diseases/ru.
2. Алексян Б.Г. и соавт. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромботическую терапию. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10(6): 679-687.
3. Borissoff J.L., Spronk H.M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011 May 5, 364(18): 1746-60.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-1339.
6. Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.*, 2016, 37(29): 2315-2381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106.
7. Levine GN et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 2016, 134: e123-e155. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000404.
8. Yukihiro Higashi et al. Baseline Characterization of Japanese Peripheral Arterial Disease Patients. Analysis of Surveillance of Cardiovascular Events in Antiplatelet-Treated Arteriosclerosis Obliterans Patients in Japan (SEASON). *Circ J*, 2016, 80: 712-721.
9. Messas N, Tanguay J-F, Lordkipanidzé M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patients treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial. *J Thorac Dis*, 2017, 9(5): E440-E443.
10. Winter M-P et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Advances in Interventional Cardiology*, 2015, 11, 4 (42): 259-280.
11. Aradi D et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*, 2014, 35: 209-215.
12. Zürn CS, Geisler T, Gawaz M. ADP-receptor blockade: A case for personalised pharmacotherapy? *Thromb. Haemost.*, 2010, 103(3): 496-506.
13. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(9): 1251-1259.
14. Kottowski L, Aradi D, Huczek Z, Tomaniak M, Sibbing D, Filipiak KJ, Kochman J, Balsam P, Opolski G. Study design and rationale for Optimal antiplatelet pharmacotherapy guided by bedSIDE genetic or functional TESTING in elective percutaneous coronary intervention patients (ONSIDE TEST): a prospective, open-label, randomized parallel-group multicentre trial (NCT01930773). *Kardiol. Pol.*, 2016, 74, 4: 372-379.
15. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, Delarche N, Bellemain-Appaix A, Range G, El Mahmoud R, Carrié D, Belle L, Souteyrand G, Aubry P, Sabouret P, du Fretay XH, Beygui F, Bonnet JL, Lattuca B, Pouillot C, Varenne O, Boueri Z, Van Belle E9, Henry P, Motreff P, Elhadad S, Salem JE, Abtan J, Rousseau H, Collet JP3, Vicaute E, Montalescot G. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2015-2022.
16. Messas N, Tanguay J-F, Lordkipanidzé M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patients treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial. *J. Thorac. Dis.*, 2017, 9(5): E440-E443.
17. Сироткина О.В., Вавилова Т.В. Алгоритм лабораторного молекулярно-генетического исследования для определения индивидуальной чувствительности к антиагрегантным препаратам – шаг навстречу персонализированной медицине. *Атеротромбоз*, 2012, 1: 49-55.

МОНО- ИЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И УМЕРЕННЫМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ:

ЧТО ЛУЧШЕ?

Обследование и лечение проведено 75 пациенткам с АГ в возрасте 48–51 года (Me 50,0 года [25%; 75%: 48,0; 52,0 года]), у которых, по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования, была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) I–II стадии, 1–2 степени, с длительностью заболевания, не превышающей 5 лет (Me 1 год [25%; 75%: 1; 3 года]) и умеренным риском ССО по шкале SCORE. Все пациентки находились в периоде перименопаузы, подтвержденной, наряду с клиническими данными, результатами гормонального статуса. На фоне 14-недельного лечения монотерапией лозартаном или рамиприлом или комбинацией одного из блокаторов РААС с низкодозовым комбинированным препаратом, содержащим бисопролол и гидрохлоротиазид, было достигнуто целевое АД и улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия и почек. Это проявилось достоверным снижением уровня АУ и концентрации АДМА, значительно превышающих референсные значения в исходном состоянии. Более выраженный органопротективный эффект был в группе пациенток, получающих комбинированную антигипертензивную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертония, женщины в перименопаузе, монотерапия, комбинированная терапия, блокаторы РААС, дисфункция эндотелия, нефропротекция.

R.I. STRYUK, MD, Prof., Y.V. BRYTKOVA, MD, O.V. TATARINOVA

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University of the Ministry of Health of Russia

MONO- OR COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND MODERATE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES: WHAT'S BETTER?

The study included 75 women with arterial hypertension, aged 48–51 years (Me 50,0 years [25%; 75%: 48,0; 52,0 years]), who according to the clinical laboratory and instrumental examination was diagnosed essential hypertension (EH) I–II stage of 1–2 degrees. The duration of arterial hypertension did not exceed 5 years (Me 1 year [25%; 75%: 1; 3 years]) and all women had moderate risk of cardiovascular complications on the SCORE scale. All patients were in the perimenopausal period, confirmed by laboratory of hormonal status. After 14 weeks of monotherapy losartan or ramipril or combination with one of RAAS blockers and bisoprolol with low-dose hydrochlorothiazide was achieved target blood pressure and improvement of endothelial and kidney function, which was manifested by decrease in the level of albuminuria and ADMA concentration, significantly exceeding the reference values in the initial state. More pronounced organoprotective effect was in the group of women, receiving combined antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension, perimenopausal women, monotherapy, combination therapy, RAAS blockers, endothelial dysfunction, nephroprotection.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, регистрируется более чем у ¼ женского населения, и с возрастом ее частота возрастает [1–3]. С наличием АГ связано значительное число инвалидизирующих и фатальных осложнений. Так, в Европе 55% женщин умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что значительно выше по сравнению с мужчинами (43%). Если рассматривать структуру смертности, то на долю ИБС среди женщин приходится 23% смертей, на долю инсульта – 18%, других ССЗ – 15%, в то время как среди мужчин эти показатели составляют 21, 11 и 11%

соответственно [4]. Исследователи отмечают, что в пожилом возрасте у женщин по сравнению с мужчинами АГ является сильным предиктором коронарного риска [5]. Кроме того, показано, что у женщин, у которых становление АГ приходится на период перименопаузы, высокий коронарный риск ассоциируется с 10-кратным увеличением смертности от сердечно-сосудистой патологии [6]. Стремительный рост ССЗ у женщин с периода перименопаузы во многом связан с физиологическим снижением уровня эстрогенов и прогестерона, которые, как известно, оказывают благоприятные положительные эффекты на нейрогуморальные факторы, регулирующие функцию

сердечно-сосудистой системы: снижают активность симпатико-адреналовой системы, стимулируют выработку эндотелием оксида азота и простациклина, уменьшают образование ангиотензина II и экспрессию рецепторов 1-го типа к нему, снижают уровень эндотелина-1 и активность ангиотензинпревращающего фермента. Эстрогены положительно влияют на параметры гемостаза, уменьшая агрегационную активность тромбоцитов, уровень ингибитора активатора плазминогена-1, фактора фон Виллебранда, плазминогена, антитромбина III и фибриногена, способствуют снижению атерогенных фракций холестерина и повышению липопротеидов высокой плотности [7–10]. Этот физиологический эстрогеновый дефицит способствует раннему развитию АГ с вовлечением в патологический процесс органов-мишеней, в связи с чем приобретает большое значение, наряду с коррекцией модифицируемых факторов риска ССЗ (низкая физическая активность, ожирение, атерогенная дислипидемия, нарушение углеводного обмена и др.), раннее назначение адекватной антигипертензивной терапии, которая будет не только приводить к снижению АД до целевого уровня, но и обладать органопротективными эффектами.

Целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с АГ в условиях физиологического эстрогенового дефицита и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование и лечение проведено 75 пациенткам с АГ в возрасте 48–51 года (Me 50,0 года [25%; 75%: 48,0; 52,0 года]), подписавших информированное согласие на участие в исследовании, которые по данным анамнеза и в соответствии с рекомендациями (The Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (2012) находились в периоде перименопаузы [11]. У всех женщин по результатам клинко-лабораторного и инструментального обследования была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) I–II стадии, 1–2 степени (ВОЗ/МОАГ, 2013), с длительностью заболевания, не превышающей 5 лет (Me 1 год [25%; 75%: 1; 3 года]). С учетом стратификации общего сердечно-сосудистого риска по системе SCORE большинство пациенток (68 человек, 91%) были отнесены к категории умеренного риска и 7 (9%) женщин – к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Группу контроля составили 30 практически здоровых женщин того же возраста.

Всем пациенткам, наряду с изучением данных анамнеза и физикальным обследованием, проводили суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) на аппарате CardioTens (Meditech Ltd, Венгрия). Регистрацию АД осуществляли с интервалом в 15 минут в период бодрствования (с 7 до 23 часов) и 30 минут в период сна (с 23 до 7 часов). Анализировали следующие показатели: средние цифры систолического и диастолического АД в дневные (САД_д, ДАД_д) и ночные (САД_н,

ДАД_н) часы, максимальное систолическое (САД_м) и диастолическое (ДАД_м) АД, временной гипертонический индекс систолического (САД_{вр}) и диастолического (ДАД_{вр}) АД, среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС). В сыворотке крови, взятой утром натощак из локтевой вены в вакутейнеры, определяли с помощью автоматического анализатора KONE ULTRA холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), глюкозу, креатинин. Уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) исследовали количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа набором ADMA direct ELISA Kit (ELISA, США) на иммуноферментном планшетном ридере «Униплан» производства фирмы «ПИКОН» (Москва). Основываясь на внутренних исследованиях образцов, взятых у практически здоровых людей, было установлено среднее значение для ADMA $0,45 \pm 0,19$ мкмоль/л. У всех женщин, включая группу контроля (30 человек), твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом определяли содержание эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В утренней порции мочи на аппарате HemoCue Albumin 201 методом иммунохимической реакции определяли уровень альбуминурии (АУ). По условиям метода считали нормой АУ < 20 мг/л.

Все пациентки до включения в исследование постоянно не принимали антигипертензивные препараты, изредка при повышении АД использовали короткодействующие антагонисты кальция или каптоприл. После обследования методом простой рандомизации всем пациенткам на первом этапе назначали либо лозартан в дозе 50 мг/сут, либо рамиприл в дозе 5 мг/сут. Каждые 2 нед. на последующих визитах оценивали самочувствие, клиническое состояние, уровень АД и ЧСС. При уровне АД более 140/90 мм рт. ст. увеличивали дозу лозартана до 100 мг/сут, рамиприла до 10 мг/сут. В последующие 2 нед. при сохранении АД выше целевого уровня к лечению добавляли препарат, содержащий комбинацию бисопролола 5 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом 6,25 мг. Повторные осмотры осуществляли через каждые 2 нед., при необходимости дозы препаратов корректировали в зависимости от уровня АД, к 14-й нед. оказалось, что 23 пациентки с ГБ I–II ст. 1 степени получали монотерапию лозартаном 25–100 мг/сут или рамиприлом 2,5–10 мг/сут, и они составили 1 группу, у 52 пациенток с ГБ I–II ст. 2 степени (2 группа) целевые значения АД были достигнуты при назначении комбинации бисопролола и гидрохлоротиазида с лозартаном 50–100 мг/сут или бисопролола и гидрохлоротиазида с рамиприлом 2,5–10 мг/сут.

Все лабораторные и инструментальные обследования осуществляли до лечения и через 14 нед. на фоне антигипертензивной терапии.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При непараметрическом распределении признака рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25–75%). Для сравне-

Таблица 1. Возраст и показатели гормонального фона обследуемых пациенток (Ме(25%; 75%))

Параметры	1 группа (n = 23)	2 группа (n = 52)	Контрольная группа (n = 30)	Референсные величины
Возраст, лет	50 (48; 52)	50 (48; 51)	49 (48; 52)	-
Эстрадиол, пмоль/л	50 (27,8; 81,2)	38,8 (35,2; 58,1)	50 (36,4; 475)	Фолликулярная фаза 68–1269 Овуляторная фаза 131–1655 Лютеиновая фаза 91–861 Постменопауза < 73
ФСГ, мЕд/мл	36,7 (9,0; 64,6)*	36,2 (16,3; 53,4)*	11,9 (4,74; 31,8)	Фолликулярная фаза 1,37–9,9 Овуляторная фаза 6,17–17,2 Лютеиновая фаза 1,09–9,2 Постменопауза 19,3–100,6

* p < 0,05 по сравнению с 3 группой.

Таблица 2. Результаты СМ АД в группах обследованных до начала лечения и на фоне 14-недельной антигипертензивной терапии (Ме [25%; 75%])

Группы наблюдения	Пациентки с АГ, получающие монотерапию (n = 23)		Пациентки с АГ, получающие комбинированную терапию (n = 52)	
	Исходно	Через 14 нед. терапии	Исходно	Через 14 нед. терапии
ЧСС, уд/мин	78 (72; 80)	76 (70; 78)	76 (74; 80)	75 (72; 78)
ГИ САД, %	63 (41; 81)	16 (4; 20)**	60 (49; 90)	20 (8; 25)**
ГИ ДАД, %	51 (43; 73)	17 (6; 15)**	57 (46; 81)	18 (10; 22)**
Ср САД _{дн} , мм рт. ст.	144 (137; 151)	120 (117; 121)**	147 (140; 156)	122 (120; 126)**
Ср ДАД _{дн} , мм рт. ст.	85 (81; 90)	75 (72; 81)**	87 (84; 98)	79 (72; 88)*
Ср САД _н , мм рт. ст.	129 (119; 136)	109 (105; 118)**	124 (112; 135)	111 (109; 116)**
Ср ДАД _н , мм рт. ст.	75 (66; 79)	66 (60; 70)**	79 (68; 80)	69 (62; 71)*
САД _{макс} , мм рт. ст.	177 (165; 184)	151 (143; 170)*	188 (170; 197)	157 (148; 166)*
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	114 (103; 125)	93 (90; 102)**	116 (109; 120)	97 (91; 108)**
СИ САД, %	12 (10; 14)	12 (10; 16)	10 (8; 13)	14 (9; 15)
СИ ДАД, %	16 (10; 22)	16 (13; 23)	18 (12; 21)	13 (10; 18)

* p < 0,05; ** p < 0,001 – до и на фоне антигипертензивной терапии.

Таблица 3. Количество пациенток с АГ с альбуминурией исходно и на фоне моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (χ^2 , p)

Группы наблюдения	Пациентки с АГ, получающие монотерапию (n = 23)			Пациентки с АГ, получающие комбинированную терапию (n = 52)			χ^2 , p исх.	χ^2 , p через 14 нед.
	Исходно	Через 14 нед.	p	Исходно	Через 14 нед.	p		
АУ, мг/л повышен	10 (43%)	6 (26%)	1,895 0,169	25 (48%)	10 (19%)	6,919 0,009	0,014 0,907	8,441 0,004
АУ, мг/л норма	13 (57%)	17 (74%)		27 (52%)	42 (81%)			

ния результатов двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Для анализа связанных измерений в случае изменения реакции с помощью дихотомической переменной использовали критерий Мак-Немара. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными (проценты) частотами. Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым и бинарным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту и гормональному статусу, который соответствовал периоду перименопаузы, пациентки всех трех групп, включая контрольную, были сопоставимы, хотя у пациенток с АГ концентрация ФСГ была достоверно выше по сравнению с группой контроля (табл. 1).

На фоне проводимой антигипертензивной терапии к концу периода наблюдения в обеих группах пациенток произошло снижение АД до целевого уровня (табл. 2).

Обращает внимание отсутствие динамики СИ САД и ДАД в обеих группах пациенток, что, на наш взгляд, может быть связано с незначительной продолжительностью заболевания и отражать этап становления АГ.

На момент включения в исследование почти у половины пациенток (35 человек, 48%) определялась АУ, уровень которой превышал референсные значения. На фоне лечения произошла положительная динамика как в количестве пациенток с АУ, так и в средних значениях уровня АУ. Наиболее выраженные изменения были отмечены на фоне комбинированной антигипертензивной терапии: в этой группе в 2,5 раза уменьшилось количество пациенток с повышенным уровнем АУ против двух раз – у пациенток на фоне монотерапии, хотя до начала лечения обе группы наблюдения были сопоставимы ($\chi^2 = 0,014$; $p = 0,907$) (табл. 3).

Средние значения уровня АУ в обеих группах в 20 раз превышали физиологические значения экскреции альбумина с мочой, свидетель-

ствуя, с одной стороны, о дисфункции эндотелия, с другой – о вовлечении в патологический процесс почек – органа-мишени при АГ. К концу периода наблюдения в обеих группах, но особенно во второй, средние значения уровня АУ достоверно снизились, отражая органопротективный эффект проводимой антигипертензивной терапии (рис. 1).

Другой важный параметр, отражающий дисфункцию эндотелия, – АДМА был повышен у всех пациенток с АГ и достоверно почти в одинаковой степени снизился в обеих группах на фоне как моно-, так и комбинированной антигипертензивной терапии, хотя референсные значения этого показателя к концу периода наблюдения не были достигнуты (рис. 2).

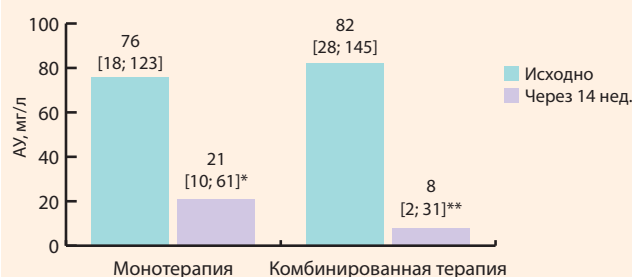
Такая положительная динамика уровня АУ и АДМА у пациенток с АГ на ранних этапах ее развития – этапе становления заболевания – обусловлена органопротективным эффектом сосудистого эндотелия, который в настоящее время рассматривают в качестве органа-мишени при АГ, и улучшением функционального состояния почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая вопросы рациональной фармакотерапии АГ, эксперты Европейского общества кардиологов провозгласили важный тезис, обозначенный в последнем варианте клинических рекомендаций по ведению больных с АГ как «поворот в сторону взвешенного консерватизма», что касается как целевых уровней АД, так и персонализированного подхода к назначению антигипертензивной терапии [12]. Выбор рациональной фармакотерапии по-прежнему определяется с учетом демографических параметров, факторов риска (ФР) и ассоциированных клинических состояний, а также степени поражения органов-мишеней и суммарного риска ССО. Медикаментозная антигипертензивная терапия предусматривает проведение монотерапии пациентам с низким или умеренным риском ССО, однако даже при АГ 1–2 степени с недавним анамнезом заболевания, как

видно из данных, представленных в нашей работе, таких пациенток мало, поскольку чаще всего в популяции в целом встречается 2 и более ФР, что по шкале SCORE соответствует среднему и/или более высокому риску ССО, при котором настоятельно рекомендован ранний переход на комбинированную терапию как безоговорочный путь к успеху лечения. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что как монотерапия блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), так и комбинация блокаторов РААС с низкодозовым комбинированным препаратом у пациенток с АГ 1–2 степени и с умеренным риском ССО способствовала не только достижению целевых уровней АД, но и обладала выраженным органопротективным эффектом. Это проявилось в положительной динамике параметров, отражающих функциональное состояние сосудистого эндотелия и почек, – уровня АУ и АДМА. Многие исследователи АУ расценивают как маркер начального периода почечной дисфункции и важный фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Кроме того, АУ считают ранним маркером эндотелиальной дисфункции. Полученное нами снижение уровня АУ и уменьшение числа пациенток с АУ в результате адекватной, особенно комбинированной, антигипертензивной терапии отражает органопротективный эффект препаратов, в первую очередь блокаторов РААС, гормоны которой способствуют изменению внутривисцеральной гемодинамики и структурному повреждению почечной паренхимы. Вследствие гиперактивации РААС возникает стойкая вазоконстрикция, гипертрофия, фиброз и ремоделирование артериальных сосудов, что приводит к поражению почечных клубочков и постепенному развитию гломерулосклероза [14, 15]. Кроме того, вазоактивные агенты, воспаление, механические и метаболические факторы способствуют образованию активных форм кислорода, что сопровождается снижением биодоступности оксида азота и в итоге усиливает реактивность клеток гладких мышц сосудов [16]. В этих условиях происходит повышение концентрации АДМА, который реализует свой

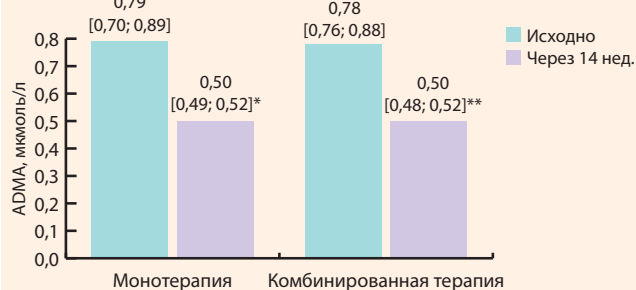
Рисунок 1. Динамика уровня альбуминурии у пациенток с АГ на фоне моно- и комбинированной антигипертензивной терапии Me [25%; 75%]



* $p < 0,05$ – до лечения и на фоне монотерапии;

** $p < 0,05$ – до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Рисунок 2. Концентрация АДМА у пациенток с АГ на фоне моно- и комбинированной антигипертензивной терапии, (Me [25%; 75%])



* $p < 0,05$ – до лечения и на фоне монотерапии;

** $p < 0,05$ – до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

провоспалительный и профиброгенный потенциал путем накопления коллагена в клубочках и афферентных артериолах, увеличивая экспрессию эндостатина, способного взаимодействовать с экспрессируемыми почечными эндотелиоцитами [17]. Наряду с этим, АДМА, накапливающийся в сыворотке крови больных АГ, по мере ухудшения функции почек усиливает свой эндотелиотоксический потенциал, вызывая разобщение e-NOS, подавление выработки оксида азота и повышение синтеза супероксида [18, 19]. Как видно из полученных нами данных, в исходном состоянии у всех пациенток отмечалось повышение концентрации АДМА почти в 2 раза по сравнению с референсными значениями, что свидетельствует о раннем вовлечении в патологический процесс при АГ сосудистого эндотелия. В результате проведенного лечения концентрация АДМА в сыворотке крови в одинаковой степени снизилась у пациенток с АГ на фоне как моно-, так и комбинированной терапии. Необходимо подчеркнуть, что обе группы пациенток в качестве базовой терапии получали блокаторы РААС – лозартан или рамиприл и во второй группе наблюдения низкодозный препарат, содержащий бисопролол с гидрохлортиазидом. Полученные результаты о влиянии препаратов, блокирующих РААС, на функцию эндотелия как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии согласуются с данными, полученными ранее нами и другими авторами, показавшими способность и-АПФ и сартанов улучшать функцию сосудистого эндотелия [20, 21]. При этом многочисленные исследования показывают, что и-АПФ и сартаны по сравнению с

другими классами антигипертензивных препаратов оказывают более значительное влияние на функцию эндотелия [22, 23].

В группе пациенток, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, динамика параметров, отражающих дисфункцию эндотелия и почек, носила более выраженный положительный характер

Таким образом, результаты проведенного нами исследования продемонстрировали раннее поражение органов-мишеней – почек и сосудистого эндотелия у женщин с непродолжительным анамнезом и ранними стадиями АГ, дебют которой приходится на период физиологического эстрогенового дефицита. Антигипертензивная терапия в виде монотерапии лозартаном или рамиприлом, так же как и комбинация блокаторов РААС с бисопрололом и гидрохлортиазидом, приводила к достижению целевого уровня АД у всех пациенток и способствовала улучшению функционального состояния сосудистого эндотелия и почек. Вместе с тем в группе пациенток, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, динамика параметров, отражающих дисфункцию эндотелия и почек, носила более выраженный положительный характер, что делает оправданным раннее назначение такой терапии как с точки зрения антигипертензивного эффекта, так и с позиции улучшения сосудистого ремоделирования.



ЛИТЕРАТУРА

- Оганов Р.Г., Масляникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 4(11): 101-104.
- Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM et al. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1393-1399.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, 4: 4-14.
- European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. B.: European Heart Network AISBL, 2012, 129.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*, 2007, 297: 611.
- Cornoni HJ, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Followup Study. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149: 7805.
- Недогода С.В. Особенности патогенеза и лечения АГ у женщин. *Проблемы женского здоровья*, 2007, 1: 47-57.
- Баранова Е.И. Артериальная гипертензия в постменопаузе: патогенез и подходы к терапии. *Фарматека*, 2009, 12: 29-34.
- Глезер М.Г. Артериальная гипертензия: особенности течения и лечения у женщин. *Лечебное дело*, 2013, 1: 33-40.
- Архипова Л.В., Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин. *ПМЖ*, 2015, 15: 870.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, 2012, 19(4): 387-395.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013, 34: 2159-2219.
- Klausen K, Scharling H, Jensen J. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *Intern. Med.*, 2006, 260(3): 231-237.
- Schmieder RE. End organ damage in hypertension. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2010, 107: 866-873.
- Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J. Hum. Hypertens.*, 2014, 28: 74-79.
- Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens. Res.*, 2011, 34: 5-14.
- Németh B, Ajtay Z, Hejeli L, Ferenci T, Ábrám Z, Murányi E et al. The issue of plasma asymmetric dimethylarginine reference range – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177493.
- Shin S, Thapa SK, Fung HL. Cellular interactions between L-arginine and asymmetric dimethylarginine: Transport and metabolism. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178710.
- Zhang J, Bottiglieri T, McCullough PA. The Central Role of Endothelial Dysfunction in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.*, 2017, 7(2): 104-117.
- Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Гомова И.С., Татаринова О.В. Нефропротективный эффект антигипертензивной терапии у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе. *Проблемы женского здоровья*, 2014, 9(2): 10-18.
- Ghiadoni L, Versari D, Magagna A et al. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients. *Journal of Hypertension*, 2007, 2(25): 361-366.
- Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*, 2003, 6(41): 1281-1286.
- Morimoto S, Yano Y, Maki K, Sawada K. Renal and vascular protective effects of telmisartan in patients with essential hypertension. *Hypertension Research*, 2006, 8(29): 567-572.

Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



ЛИЗИНОПРИЛ-АКРИХИН

Разумная альтернатива
известным западным брендам



МНН: лизиноприл
Фармгруппа: ингибитор АПФ

Показания к применению: гипертензия
артериальная; инфаркт миокарда
в острой стадии; сердечная
недостаточность; диабетическая
нефропатия*

Форма выпуска:
таблетки 5, 10,
20 мг № 30

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ ФОЗИНОПРИЛА

У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Цель: оценить антигипертензивный и вазопротективный эффекты фозиноприла у больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В открытое исследование включено 26 больных артериальной гипертензией 2-й степени повышения АД, имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск. Среди них женщин – 13 (50%), мужчин – 13 (50%), средний возраст которых составил $58,1 \pm 10,3$ года. Исходно все пациенты получали терапию диуретиком гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут и различными ингибиторами АПФ, однако целевые уровни АД не были достигнуты. Всем пациентам вместо получаемых ранее ингибиторов АПФ для коррекции АД назначен ингибитор АПФ фозиноприл (Моноприл, ООО «ВАЛЕАНТ», Россия). Больным проведено полное клинико-инструментальное обследование. Акцент был сделан на изучении эндотелиальной функции инструментальными и лабораторными методами. Проведена проба с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по методу D. Celermajer; определена суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов (NO₂, NO₃) в сыворотке крови колориметрическим методом. Проведено сравнение результатов обследования до назначения препарата и через 4 нед. лечения. **Результаты.** Через 4 нед. лечения фозиноприлом у 22 больных (85%) удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение вариабельности как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД). Исходно дилатационная реакция плечевой артерии была снижена у всех больных и составила в среднем $6,8 \pm 1,9\%$. Уровень NO₂ был $18,1 \pm 0,9$ мкмоль/л, NO₃ – $28,8 \pm 0,3$ мкмоль/л. Через 4 нед. лечения ЭЗВД увеличилась до $7,5 \pm 2,9\%$. Уровень NO₂ составил $19,3 \pm 0,4$ мкмоль/л, NO₃ – $38,75 \pm 0,54$ мкмоль/л. **Заключение.** Ингибитор АПФ фозиноприл у больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений уже через 4 нед. лечения оказывает выраженный антигипертензивный эффект, а также улучшает функцию эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фозиноприл, эндотелиальная дисфункция.

N.Yu. GRIGORIEVA¹, MD, Prof., A.N. KUZNETSOV¹, MD, Prof., M.E. KOROLEVA¹, T.V. KOROLEVA², O.E. VILKOVA², PhD in medicine

¹ Nizhny Novgorod Medical University of the Ministry of Health of Russia

² City Clinical Hospital No 2, Nizhny Novgorod

ANTIHYPERTENSIVE AND VASOPROTECTIVE EFFECTS OF FOSINOPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Objective: evaluate antihypertensive and vasoprotective effects of fosinopril in patients with arterial hypertension with a high and very high risk of cardiovascular complications.

Material and methods. The open study included 26 Grade 2 hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk. Among them were 13 (50%) women, 13 (50%) men, the average age of which was 58.1 ± 10.3 years. Initially, all patients received hydrochlorothiazide diuretic therapy at a dose of 12.5 mg per day and various ACE inhibitors, but target blood pressure levels were not achieved. Fosinopril, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor (Monopril, VALEANT LLC, Russia), was administered to correct blood pressure for all patients instead of ACE inhibitors which they received earlier. The patients underwent a complete clinical and instrumental examination. The emphasis was placed on the study of the endothelial function by instrumental and laboratory methods. A test with endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) was performed using method D. Celermajer; the total concentration of nitrate- and nitrite ions (NO₂, NO₃) in the blood serum was determined by the colorimetric method. The results of the examination were compared before administration of the drug and after 4 weeks of treatment. **Results.** 22 patients (85%) could achieve the target level of blood pressure (less than 140/90 mm Hg) after 8 weeks of fosinopril treatment. Daily monitoring of blood pressure showed a significant decrease in the variability of both systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Initially, the dilatation reaction of the brachial artery was reduced in all patients and averaged to $6.8 \pm 1.9\%$. The level of NO₂ was 18.1 ± 0.9 μmol/L, NO₃ – 28.8 ± 0.3 μmol/L. After 4 weeks of treatment, the EDVD increased to $7.5 \pm 2.9\%$. The level of NO₂ was 19.3 ± 0.4 μmol/L, NO₃ – 38.75 ± 0.54 μmol/L.

Conclusion. Fosinopril, an ACE inhibitor, had a pronounced antihypertensive effect, and improved endothelial function in patients with hypertension with a high and very high risk of cardiovascular complications after 4 weeks of treatment.

Keywords: arterial hypertension, fosinopril, endothelial dysfunction.

Снижение повышенного артериального давления (АД) – важная задача лечения больных с артериальной гипертензией (АГ). В настоящее время наиболее привлекательными являются препараты, обладающие, помимо антигипертензивного эффекта, дополнительными, в первую очередь органопротективными,

свойствами, что должно обеспечить улучшение прогноза у больных с АГ при их длительном применении. По современным представлениям медикаментозная терапия АГ традиционно начинается с применения бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепто-

ров ангиотензина II или диуретиков [1]. Препараты любой группы способны оказать влияние на прогноз жизни больных, т. к. их применение снижает риск развития нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и внезапной смерти [1–4]. Предпочтение должно отдаваться препаратам 24-часовой продолжительности действия, т. к. их назначение позволяет контролировать давление в ночное время, в ранние утренние часы (когда особенно часто развиваются инфаркты и инсульты), плавно и мягко снижать АД, а также оказывать положительное влияние на суточный профиль АД [4]. Одной из основных групп антигипертензивных препаратов, рекомендуемых в руководствах Европейского общества по изучению АГ, Европейского общества кардиологов (ESH/ESC) по лечению АГ и Российского медицинского общества по изучению АГ, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [1, 2]. Хорошо известны их плеiotропные эффекты, в т. ч. положительное влияние на функцию эндотелия у больных АГ [1–4]. Получение очевидных доказательств высоких органопротективных свойств иАПФ является очень актуальным, особенно таких малоизученных, как фозиноприл.

Цель исследования: оценить антигипертензивный и вазопротективный эффекты фозиноприла у больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диагноз АГ устанавливался на основании общепринятых критериев [1, 2]. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие артериальную гипертензию 2-й степени с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Не включались больные резистентной, в т. ч. стойкой, АГ тяжелой степени (САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст.), вторичной АГ, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 мес., сердечной недостаточностью выше III ФК, серьезными нарушениями ритма и проводимости, ангионевротическим отеком или другими выраженными аллергическими реакциями в анамнезе, а также острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Больным исходно и через 4 нед. лечения проведено полное клинико-инструментальное обследование, в т. ч. офисное измерение АД и ЧСС, суточное АД-мониторирование (СМАД) («BPLab МнСДП-2», Россия). По результатам СМАД анализировали среднее систолическое и диастолическое АД в дневные часы (срСАДд, срДАДд), ночные часы (срСАДн, срДАДн); вариабельность (Var) САД и ДАД в дневное (VarСАДд, VarДАДд) и ночное (VarСАДн, VarДАДн) время; величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД (ВУП САД, ВУП ДАД; СУП САД, СУП ДАД); индекс времени САД и ДАД в дневное (ИВСАДд, ИВДАДд) и в ночное (ИВСАДн, ИВДАДн) время; степень ночного снижения САД и ДАД (НССАД, НСДАД), отражающую ночной ритм изменения АД по типу «dippers», «non-dippers», «night-peakers», «over-dippers». О степени эндотелиаль-

ной дисфункции судили на основании инструментальных и лабораторных методов. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией, возникающей в плечевой артерии после ее кратковременного пережатия, по методике D.S. Celermajer et al. Также определена суммарная концентрация нитрат- и нитрит-ионов (NO₂, NO₃) в сыворотке крови колориметрическим методом.

Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем.

Исходно все пациенты получали терапию различными ингибиторами АПФ (эналаприлом, периндоприлом, каптоприлом, рамиприлом), однако целевые уровни АД, согласно рекомендациям по АГ [1, 2], не были достигнуты, поэтому эти иАПФ у всех пациентов были отменены. Больные по необходимости продолжали прием назначенных ранее антиагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов, диуретика гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг/сут. Дозы препаратов в течение 4-недельного периода наблюдения за больными не менялись.

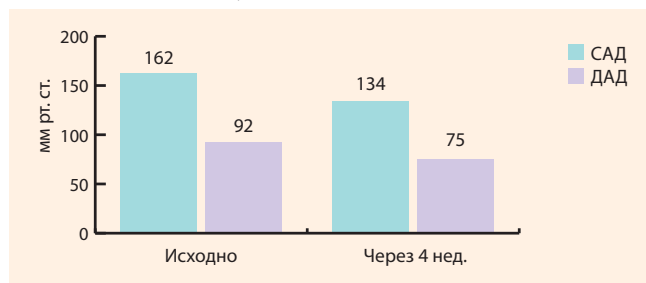
В качестве основного антигипертензивного препарата больным назначен ингибитор АПФ фозиноприл (Моноприл, ООО «ВАЛЕАНТ», Россия). Доза составила 20 мг/сут. В исследование включено 26 больных, из них женщин – 13 (50%), мужчин – 13 (50%), средний возраст которых составил $58,1 \pm 17,3$ года.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 7.0. Результаты представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение; sd – среднее квадратичное отклонение. Распределение вариант-изучаемых параметров было нормальным или близким к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80%-ный шанс обнаружения достоверной разности средних всех изучаемых параметров при 5%-ном уровне значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование у пациентов систолическое АД (САД) составило $162,9 \pm 26,3$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $92,1 \pm 11,3$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – $71,8 \pm 5,9$ уд/мин. В результате лечения фозиноприлом произошло снижение САД до $134,2 \pm 18,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), ДАД до $75,8 \pm 15,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) при его офисном измерении (рис. 1). Через 4 нед. лечения у 22 больных (85%) удалось достичь целевого уровня АД (меньше 140/90 мм рт. ст.). Суточное мониторирование АД показало достоверное снижение вариабельности САД и ДАД (табл.). В результате лечения количество больных с суточным типом АД «dipper» увеличилось на 10 человек. Из 25 больных, имевших утреннюю гипертонию, у 16 отмечено уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на 19,1% и ДАД на 15,3%. Уже через 4 нед. лечения фозиноприлом у 10 пациентов (38%) наблюдался суточный профиль САД «dippers», однако у 14 (54%) он сохранялся «non-dippers» и у 2 (8%) «night-peakers». Эти данные говорят о том, что только

Рисунок 1. Динамика САД и ДАД через 4 нед. лечения фозиноприлом (коэффициенты достоверности приведены в тексте)



длительная адекватная терапия артериальной гипертензии при условии высокой комплаентности больных к лечению позволит нормализовать суточный профиль АД и свести к минимуму все сердечно-сосудистые риски.

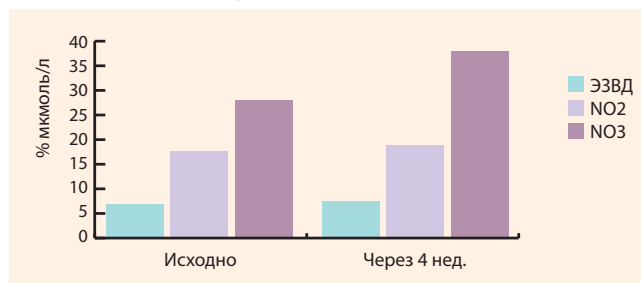
Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из главных патогенетических механизмов возникновения и развития атеросклероза. В ее основе лежит нарушение физиологического соотношения эндогенных вазодилатирующих факторов (оксид азота, простациклин PGI₂, простагландин E₂, С-тип натрийуретического пептида и др.) и вазоконстрикторных (ангиотензин II, тромбоксан A₂, супероксид анион, эндотелин и др.) в сторону увеличения последних, что в конечном итоге обуславливает прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [1, 5]. Улучшение функции эндотелия является стратегически важным звеном патогенетического лечения больных АГ. Положительное влияние иАПФ оправдано не только с точки зрения профилактики таких кардиоваскулярных заболеваний, как атеросклероз, сердечная недостаточ-

Таблица. Динамика основных показателей СМАД через 4 нед. лечения фозиноприлом (n = 26)

Показатели СМАД (M ± sd)	Исходно	Через 4 нед.
срСАДд, мм рт. ст.	156,9 ± 7,9	135 ± 7,3*
срДАДд, мм рт. ст.	97,3 ± 7,1	85,7 ± 9,4*
срСАДн, мм рт. ст.	149,9 ± 6,5	130,3 ± 6,1*
срДАДн, мм рт. ст.	89,1 ± 6,5	79,2 ± 4,9*
ВарСАДд, мм рт. ст.	17,7 ± 0,7	14,2 ± 1,8
ВарСАДн, мм рт. ст.	16,8 ± 1,3	17,8 ± 1,1
ВарДАДд, мм рт. ст.	14,9 ± 1,2	12,1 ± 2,4*
ВарДАДн, мм рт. ст.	13,8 ± 1,7	13,7 ± 2,5
ИВ САДд, %	75,7 ± 7,7	65,1 ± 4,5*
ИВ ДАДд, %	67,3 ± 4,2	55,8 ± 4,8*
ИВ САДн, %	75,2 ± 3,9	41,1 ± 5,8*
ИВ ДАДн, %	65,7 ± 6,6	51,6 ± 5,9*

* p < 0,05 исходно и через 4 нед. лечения.

Рисунок 2. Динамика ЭЗВД, NO₂ и NO₃ через 4 нед. лечения фозиноприлом (коэффициенты достоверности приведены в тексте)



ность и сахарный диабет, в патогенезе которых участие ЭД абсолютно доказано, но и с точки зрения органотропного влияния на сосудистый эндотелий как самостоятельную мишень при АГ. Известно, что в патогенезе АГ нарушение сосудодвигательной функции эндотелия связано с дисбалансом вазоактивных веществ, характеризующимся увеличением продукции вазоконстрикторов. Активация же ангиотензинпревращающего фермента, расположенного на поверхности эндотелиальной клетки, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза оксида азота и эндотелиального фактора гиперполяризации. Ангиотензин II способствует увеличению концентрации тканевого эндотелина-1 без увеличения его плазменного уровня, что происходит на этапе манифестации АГ. Крайне важно, что под влиянием ингибиторов АПФ происходит активация эндотелиальной NAD(P)H-оксидазы, которая продуцирует свободные радикалы супероксидных анионов, инактивирующие, в свою очередь, сосудисто-протективную эндотелиальную систему NO. Продукция окислительных радикалов и повышение окислительного стресса, разрушающего синтетазу (NO), которая является ключевым ферментом, продуцирующим этот эндогенный фактор вазодилатации, является существенным механизмом, поддерживающим функционирование системы эндотелиальной синтетазы NO. Ингибиторы АПФ также способствуют повышению содержания брадикинина, который, в свою очередь, усиливает активность NO-синтетазы и поддерживает нормальное функционирование эндотелия. Таким образом, все ингибиторы АПФ, угнетая систему генерации свободных кислородных радикалов и повышая потенциал эндогенного NO, обладают свойствами антиоксидантов [5]. Оксид азота играет важную роль в поддержании местного сосудистого гомеостаза, а восполнение его дефицита способствует восстановлению функции эндотелия. В итоге наблюдается увеличение просвета артериальных сосудов и повышение их эластических свойств [6].

В нашем исследовании исходно дилатационная реакция плечевой артерии была снижена у всех больных и составила в среднем 6,8 ± 1,9%. Уровень NO₂ был 18,1 ± 0,9 мкмоль/л, NO₃ – 28,8 ± 0,3 мкмоль/л. Через 4 нед. лечения ЭЗВД увеличилась до 7,5 ± 2,9% (p < 0,05). Уровень NO₂

составил $19,3 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p = 0,07$), $\text{NO}_3 - 38,75 \pm 0,54$ мкмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 2). Полученные нами данные об улучшении функции эндотелия уже через 4 нед. лечения иАПФ фозиноприлом у больных артериальной гипертензией, имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, крайне важны, т. к. в очередной раз подчеркивают выраженное органопротективное действие этого класса лекарственных препаратов. Однако о высокой органопротекции следует говорить только при условии четкого контроля АД и высокой приверженности больных к лечению [7, 8]. Для фозиноприла характерно меньшее количество побочных эффектов по сравнению с другими представителями этого класса лекарственных препаратов, в частности более редкое возникновение кашля, что позволяет рассчитывать на хорошую комплаентность пациентов к лечению. Двойной компенсаторный путь выведения позволит назначать этот препарат пациентам с нарушенной функцией почек [9–11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибитор АПФ фозиноприл у больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений уже через 4 нед. лечения оказывает выраженный антигипертензивный эффект, а также улучшает функцию эндотелия.



ЛИТЕРАТУРА

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehs151. *Journal of Hypertension*, 2013, 31(7): 1281–1357.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник*, 2015, 1(10): 3–31.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник*, 2010, 5(1): 5–10.
4. Ивлева А.Я., Сивкова Е.Б. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в превентивной терапии пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Справочник поликлинического врача*, 2009, 4: 15–18.
5. Schachinger V, Britten MB, Zeither AM. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2000, 101: 1899–1906.
6. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2005 Jan, 23(1): 7–17.
7. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Мохмамади Л.Н. Изменение функции эндотелия у больных с артериальной гипертензией при различных формах фибрилляции предсердий. *Клиническая медицина*, 2014, 3: 43–46.
8. Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C, Bie P, Haunso S, Kasstrup J. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril. *Cardiovasc Res*, 1996 Dec, 32(6): 1148–54.
9. David D, Jallad N, Germino FW et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther*, 1995, 2(10): 806–813.
10. Germino FW, Lastra J, Pool P et al. Evaluation of the cough profile of fosinopril in hypertensive patients with ACE. *Curr. Ther. Res.*, 1993, 54(11): 469–475.
11. Ford NF, Lasseeter KC, van Harken DR et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosinopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*, 1995 Feb, 35: 145–50.

Рег. уд.: П N012700/01 от 18.08.2010 г.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной путь выведения¹** – подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий органопротективный эффект²**
- **иАПФ для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности¹**



Ключ к сердцу
пациента



RUS-CRD-MON-MON-02-2017-398

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2013

Производитель:

«Ай Си Эн Польша Жешув А.О.», Польша
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия,
115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

реклама

БОЛЬ В ПЛЕЧЕ

Различные болевые синдромы в области суставов являются одной из частых причин обращения пациентов не только к травматологу, но и к неврологу. В статье обсуждается актуальность проблемы болевых синдромов в области плеча. Подробно освещены анатомо-физиологические особенности плечевого сустава и околосуставных мягких тканей. Дана характеристика наиболее часто встречающимся этиологическим и патогенетическим механизмам развития болевого синдрома в области плечевого сустава. Значительная часть статьи посвящена клиническим особенностям и диагностике болевого синдрома в области плечевого сустава в зависимости от этиологического фактора, вызвавшего боль. Отдельное место в статье занимают современные медикаментозные и немедикаментозные методы лечения боли в плече. Рассматривается клинический пример дифференциальной диагностики боли и лечения с использованием препарата Нимесил.

Ключевые слова: боль, плечевой сустав, Нимесил.

A.E. BARULIN, MD, O.V. KURUSHINA, MD, V.V. DUMTSEV
Volgograd State Medical University
SHOULDER PAIN

Various joint pain syndromes are one of the frequent causes of treatment of patients not only to a traumatologist, but also to a neurologist. The urgency of the problem of pain syndromes in the shoulder is discussed in the article. Detailed anatomical and physiological features of the shoulder joint and periarticular soft tissues are highlighted. The characteristic of the most common etiological and pathogenetic mechanisms of the development of pain syndrome in the region of the shoulder joint is given. Part of the article is devoted to the clinical features and diagnosis of pain in the shoulder region, depending on the etiological factor of pain. In the article discussed modern pharmacological and non-pharmacological methods of treatment of shoulder pain. A clinical example of differential diagnosis of pain and treatment with drug Nimesil is considered.

Keywords: pain, shoulder joint, Nimesil.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болевые синдромы в области плечевого сустава являются частой жалобой пациентов, обращающихся за помощью к неврологу или мануальному терапевту. Распространенность данной проблемы достигает, по разным данным, от 7 до 26% в популяции, заметно увеличиваясь с возрастом (3–4% в возрасте 40–44 лет и 15–20% в возрасте 60–70 лет) [1]. С точки зрения гендерного предпочтения боль в области плечевого сустава несколько чаще встречается у женщин [1, 2]. В последнее время возросло количество научных исследований и публикаций по данной проблеме, что лишний раз подчеркивает актуальность этой темы для практической медицины. Но поскольку под болевыми синдромами в области плеча скрывается гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, то по-прежнему у исследователей нет единого взгляда на диагностику и лечение данного заболевания. В клинической практике врачей-ортопедов, неврологов, ревматологов, мануальных терапевтов часто используется термин «плече-лопаточный периартрит», несмотря на то, что данный диагноз отсутствует в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. В настоящее время более приемлемым считается диагноз «адгезивный капсулит», что в англоязычной литературе обозначается как frozen shoulder (замороженное плечо). Под данным термином понимается любая патология, сопровождающаяся болью и ограничением подвижности в плечевом суставе [3]. В этом случае термин определяет целый ряд этиопатогенетических проблем, который подразуме-

вает как миофасциальные нарушения, так и суставные процессы. Вся сложность диагностического процесса основана на большом количестве структур, формирующих плечевой сустав и обеспечивающих большой диапазон разнообразных движений. Данная особенность практически исключает существование универсального подхода к диагностике и лечению болевых синдромов в области плеча.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Плечевой сустав относится к шаровидным многоосевым суставам. Это самый подвижный сустав человеческого тела, что обеспечивается развитым периартикулярным аппаратом [4]. Сочленение образуется неконгруэнтными суставными поверхностями – суставной впадиной лопатки и головкой плечевой кости. Суставная поверхность лопатки имеет расширение в виде фиброзно-хрящевой суставной губы. Также к особенностям плечевого сустава можно отнести отсутствие внутрисуставного связочного аппарата, что, с одной стороны, обеспечивает подвижность, а с другой – создает опасность травмирования периартикулярного аппарата, который берет на себя значительную нагрузку при стабилизации сустава. Кроме того, плечевой сустав имеет большую и тонкую суставную капсулу, в которой проходят сухожилия длинной головки бицепса и надостной мышцы.

Движения в плечевом суставе обеспечиваются различными мышцами, имеющими прикрепления на плече-

вой кости в области сустава. Внутренняя ротация – подлопаточной мышцей. Наружная ротация – подостная и малая круглая мышцы. Отведение руки в сторону – надостная и дельтовидная мышцы. Приведение – большая грудная мышца и широчайшая мышца спины [1]. Наличие миофасциальных триггерных точек в данных мышцах может приводить к возникновению отраженной боли в области плечевого сустава [5].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ОБЛАСТИ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Основной причиной развития хронического болевого синдрома в области плечевого сустава являются инволютивные дегенеративные изменения в околосуставных тканях. Кроме того, бытовые нагрузки на этом фоне также могут приводить к микротравматизации мышечно-связочного аппарата, что способствует локальному воспалению, ограничению подвижности сустава и хронизации процесса. Часто к хронической микротравматизации приводят стереотипные статические и динамические нагрузки профессионального характера (например, у спортсменов, стоматологов). Изменения тонуса мышц плечевого пояса приводят к биомеханическим перестройкам, в результате которых может изменяться положение головки плечевой кости в капсуле сустава. Это приводит к дополнительной травматизации, особенно при чрезмерных нагрузках [6].

Кроме того, отмечена связь между развитием болевого синдрома в области плеча и поражением внутренних органов. Боль в плече может быть вызвана кардиальной патологией (ишемическая болезнь сердца), поражением органов желудочно-кишечного тракта (заболевания желчного пузыря), заболеваниями легких и плевры [6].

Одной из наиболее частых причин болевого синдрома в области плеча традиционно считаются дегенеративные поражения шейного отдела позвоночника. При этом боль в плече может иметь характер отраженной (рефлекторной) или корешковой боли (при сдавлении или раздражении спинномозговых нервов остеофитом или грыжей межпозвоночных дисков) [7].

В настоящее время более приемлемым считается диагноз «адгезивный капсулит», что в англоязычной литературе обозначается как frozen shoulder (замороженное плечо). Под данным термином понимается любая патология, сопровождающаяся болью и ограничением подвижности в плечевом суставе

Одно из ведущих мест в этиологии боли в плече принадлежит травматическим поражениям. Они характеризуются поражением мышечного, связочного, нервного и костного аппаратов сустава [4].

Необходимо помнить о возможном психогенном характере болевого синдрома в области плеча. Однако данный вариант боли в плече является довольно редким

и мало освещен в отечественной и зарубежной литературе. Наиболее часто он обозначается как регионарный психогенный болевой синдром [3].

Постинсультная боль занимает особое место среди болевых синдромов в области плеча. Она развивается как результат выхода головки плеча из суставной ямки и растяжения суставной сумки под действием силы тяжести, действующей на паретичную конечность [2–4]. В дальнейшем может развиваться болевой синдром вследствие плече-лопаточного периаартроза, который также сопровождается контрактурами [4].

Отмечена связь между развитием болевого синдрома в области плеча и поражением внутренних органов. Боль в плече может быть вызвана кардиальной патологией (ишемическая болезнь сердца), поражением органов желудочно-кишечного тракта (заболевания желчного пузыря), заболеваниями легких и плевры

Опухолевое и метастатическое поражение шейного отдела позвоночника, подмышечных и подключичных лимфатических узлов также может быть причиной болевого синдрома в области плеча. Отдельного внимания требует поражение верхних долей легких и купола диафрагмы, часто дебютирующих болью в плече (синдром Панкоста).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Характерными симптомами для поражения плеча являются боль и уменьшение объема движений в суставе.

По течению боль разделяют на острую (менее 6 недель), подострую (6–12 недель) и хроническую (более 12 недель).

Характер течения болевого синдрома напрямую зависит от этиологического фактора, вызвавшего его. Так, при травматических повреждениях, метастатических поражениях шейного отдела позвоночника, сдавлении спинномозговых нервов грыжевым выпячиванием боль развивается остро. При дегенеративных процессах в шейном отделе позвоночника без сдавления нервных корешков, артрозах и периаартритах плечевого сустава, мышечно-фасциальном синдроме боль может развиваться постепенно, усиливаясь при физической нагрузке [7]. Для специфических воспалительных процессов в области плечевого сустава характерно усиление болевого синдрома в ночное время, сопровождающееся утренней скованностью.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика поражений плечевого сустава начинается со стандартного опроса пациента. Необходимо выявить характер боли, давность ее возникновения, уточнить факторы, вызывающие усиление болевого синдрома (физическая нагрузка, движение руки в определенном

направлении). Важно уточнить анамнез заболевания – при каких условиях боль возникла впервые. Усиление болевого синдрома с течением времени может быть тревожным сигналом и требовать тщательного диагностического поиска для исключения новообразований различной локализации. Уточняется перечень средств, которыми пациент мог самостоятельно купировать болевой синдром. Важно уточнить характер деятельности, которой занимается пациент. К факторам риска развития болевого синдрома можно отнести профессиональный спорт, малоподвижный образ жизни, лишний вес, стереотипные профессиональные движения в плечевом суставе. Уточняется, на каком плече пациент привычно носит сумку.

Поражение мышц ротаторной манжеты плеча проявляется появлением боли при движении в определенном направлении, что позволяет выделить мышцу, ответственную за появление болевого синдрома

Осмотр пациента предполагает визуальное сравнение конфигурации плечевых суставов, цвета кожного покрова над областью суставов. Также визуальный анализ подразумевает оценку статики и динамики. Известно, что перестройка статического и динамического стереотипа сопровождается миофасциальным болевым синдромом различной локализации [8, 9]. Визуальная оценка подразумевает сравнение параллельности границ регионов тела человека – шейного, грудного, поясничного, тазового и смещение общего центра тяжести. Затем производится оценка паттерна ходьбы. Врач должен определить, имеется ли у пациента укорочение длины шага, какие мышцы включаются в паттерн ходьбы с опережением и запозданием.

Пальпация суставов позволяет выявить наличие болезненных точек, а также сравнить температуру кожи над суставами.

С целью определения поражения мышц ротаторной манжеты проводятся специальные тесты для определения наиболее провоцирующего боль направления движения.

Поражение мышц ротаторной манжеты плеча проявляется появлением боли при движении в определенном направлении, что позволяет выделить мышцу, ответственную за появление болевого синдрома.

Боль в передней поверхности плеча, усиливающаяся при отведении руки, свидетельствует о поражении надостной мышцы. Появление боли при внутренней ротации плеча указывает на патологию со стороны подлопаточной мышцы. Боль, усиливающаяся при наружной ротации плеча, возникает при поражении малой круглой и подостной мышцы [1].

Перспективным методом диагностики биомеханических нарушений мышечно-связочного аппарата является кинезиологическое тестирование. Метод основан на изменении миотатического рефлекса, что позволяет выя-

вить мышцы, находящиеся в состоянии гипотонуса. Такие мышцы неправильно включаются в работу при совершении двигательного акта, что приводит к перегрузке мышц-синергистов и формированию в них болевых триггерных точек [9].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентгенография плечевого сустава и шейного отдела позвоночника может выявить сужение суставной щели при артрозах, артритах, уменьшение высоты межпозвоночных дисков, а также наличие остеофитов, способных оказывать воздействие на спинномозговые нервы. Рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами (максимальное сгибание и разгибание) позволяет обнаружить нестабильность позвоночных двигательных сегментов.

При подозрении на объемные образования шейного отдела позвоночника и мягких тканей показано проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Ультразвуковое исследование плечевого сустава и периартикулярных тканей позволяет обнаружить выпот в суставной полости, надрывы мышечно-сухожильного аппарата.

Электронейромиография показана при подозрении на патологию нервов плечевого сплетения с целью выявления уровня и характера поражения.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения болевого синдрома в области плеча является купирование болевого синдрома и увеличение объема активных и пассивных движений в плечевом суставе. При травматическом поражении мышечно-связочного аппарата может потребоваться хирургическое лечение.

Несмотря на различные виды патологических процессов, вызывающих болевой синдром в области плеча, обезболивание является одной из основных задач, стоящих перед клиницистом. Все последующие мероприятия по реабилитации и восстановлению нормальной двигательной активности этого сустава возможны только после адекватного купирования болевых ощущений, и на первом месте при данной патологии будут стоять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

НПВП применяются как в инъекционной и таблетированной форме, так и в виде местных гелей и мазей.

При применении НПВП следует учитывать наличие различных форм препарата, а также их безопасность. Наиболее современными и безопасными являются селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, эторикоксиб, целекоксиб). При выраженном болевом синдроме целесообразно начинать с короткого инъекционного курса введения препарата с последующим применением его таблетированной формы. Местное лечение осуществляется с применением топиче-

ских форм препаратов, таких как гели, мази, кремы, пластыри, аэрозоли.

Среди НПВП, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2, выделяется нимесулид (Нимесил), который обладает рядом фармакологических эффектов, независимых от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2. Так, нимесулид подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6. Он не менее активно снижает активность металлопротеиназ и обладает некоторым антигистаминным действием, что позволяет усиливать противовоспалительный и противоотечный эффект. Однако важнейшим достоинством нимесулида является хорошая переносимость и относительно низкая частота развития осложнений со стороны ЖКТ. Хорошо известно, что именно развитие патологии ЖКТ, относящейся к числу класс-специфических осложнений НПВП, является одним из основных факторов, определяющих соотношение «риск – польза» для этого класса лекарственных препаратов. Данные, подтверждающие благоприятную переносимость нимесулида в отношении ЖКТ, были получены российскими и зарубежными учеными в ходе серии проспективных и когортных наблюдательных исследований. Так, в исследовании W. Wober с участием 122 пациентов нимесулид показал некоторое преимущество перед диклофенаком при лечении плече-лопаточного периаартрита. В то же время оценка переносимости препаратов показала значительное преимущество нимесулида перед диклофенаком [6].

Из всех используемых форм Нимесил представляет собой наиболее удобный для употребления вариант – гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Применение раствора, полученного из гранулированного содержимого пакета, позволяет обеспечить быстрое всасывание препарата, а соответственно, и быстрое наступление обезболивающего эффекта.

При боли в плечевом суставе наиболее целесообразен двукратный прием Нимесила по 100 мг. Поскольку время его полувыведения составляет от 3,5 до 6 ч, то такой режим обеспечивает полноценное обезболивание в течение дня.

При выраженном болевом синдроме целесообразно начинать с короткого инъекционного курса введения препарата с последующим применением его таблетированной формы

Исходя из патогенеза развития болевого синдрома, наиболее логичной представляется комбинация НПВП и миорелаксантов.

Наличие хронического болевого синдрома часто требует назначения препаратов из группы антидепрессантов независимо от выраженности депрессивного компонента. К современным препаратам этой группы относятся препараты двойного действия – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Современные препараты практически не вызывают усиления нежелатель-

ных симптомов в момент прекращения приема. Также минимизированы побочные эффекты: гораздо реже пациенты предъявляют жалобы на запоры, потливость, сухость во рту и нарушения сна [5, 8].

Эффективным методом местного воздействия являются лечебно-медикаментозные блокады. Основной их целью является анальгезия, то есть «блокирование боли» и устранение ее этиопатогенетических основ. Наиболее часто используется комбинация из нескольких препаратов: дексаметазона, лидокаина, цианокобаламина [8].

Немедикаментозное лечение

Основными методами немедикаментозного лечения являются:

- физиотерапия,
- лечебная физкультура,
- мануальная терапия,
- рефлексотерапия.

Одним из современных и широко распространенных методов физиолечения является экстракорпоральная ударно-волновая терапия. Метод заключается в терапевтическом использовании акустических волн. В основе терапевтического эффекта лежит воздействие высокоэнергетической вибрации на пораженные ткани, благодаря чему улучшается кровообращение, метаболизм, разрыхляются фиброзные очаги и кальцинированные участки. Активизируется клеточное восстановление и регенерация тканей [10].

Другими активно применяемыми методами физиолечения при боли в плече является лазеротерапия, ультразвуковая терапия, термотерапия, электростимуляция.

Лечебная физкультура применяется с целью активизации метаболизма в пораженной области, увеличения объема движений в плечевом суставе. С этой целью ограничиваются активные движения, провоцирующие боль. В то же время производятся пассивные маятникообразные движения с помощью здоровой руки или с использованием гимнастической палки.

С точки зрения изменения биомеханики плечевого пояса эффективным методом лечения боли является мануальная терапия. Для облегчения миофасциального компонента боли в плече применяется постизометрическая релаксация мышц, вовлеченных в патологический процесс. Суть метода заключается в двухфазном воздействии на мышцу. Вначале производится пассивное растяжение мышцы, а затем пациент производит активное сокращение мышцы в течение 6–10 сек с силой около 10% от максимально возможной. После этого пациент расслабляет мышцу и снова производится ее пассивное растяжение [7–9].

К современным, широко распространенным методам немедикаментозной коррекции боли в плече относится кинезиотейпирование. Метод основан на применении специальных эластичных хлопковых лент, которые закрепляются на коже пациента. Применение различных техник кинезиотейпирования позволяет как стабилизировать связочный аппарат плечевого сустава, так и нормализовать тонус заинтересованных мышц [9].

В качестве иллюстрации приводим клинический пример:

Пациент Л., 47 лет, обратился в неврологическое отделение с жалобами на боли в левом плечевом суставе, впервые возникшие около месяца назад без видимой причины. Сам пациент связывает возникновение боли с занятием в спортзале, но в то же время подчеркивает, что на самой тренировке ни травмы, ни боли не было. Но постепенно развивающийся болевой синдром привел к тому, что Л. перестал заниматься физкультурой, стал щадить руку при выполнении бытовых нагрузок, испытывал трудности при управлении автомобилем. Несмотря на ограниченные двигательного режима, боли не проходили, а начали беспокоить чаще и в покое. Перед консультацией пациент провел две бессонные ночи, поскольку не мог лежать на левой стороне, и даже в удобном положении возникали ноющие, тянущие боли в левом плече.

Дифференциальный диагноз в этом случае должен проводиться между миофасциальным болевым синдромом, поражением сустава травматического или ревматологического генеза, патологией шейного отдела позвоночника и вторичными болевыми синдромами при опухолях этой зоны.

Среди нестероидных противовоспалительных препаратов, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2, выделяется нимесулид (Нимесил), который обладает рядом фармакологических эффектов, независимых от класс-специфического воздействия на ЦОГ-2

При клиническом осмотре кожные покровы визуально были не изменены. Как активные, так и пассивные движения во всех направлениях в левом плечевом суставе были резко болезненны. Боль достигала 8 баллов по ВАШ. Учитывая необходимость в дифференциальной диагностике, проведение дополнительных методов исследования потребовало бы некоторого времени. Вне зависимости от генеза болевого синдрома в области плеча пациент нуждается в обезболивании. Для адекватного снижения боли необходимо назначение НПВС, который быстро и эффективно уберет болевой синдром вне зависимости от его происхождения. Поэтому пациенту был назначен

Нимесил по 100 мг дважды в день. Это позволило ему пройти все этапы диагностического поиска без выраженного дискомфорта и с сохранением работоспособности.

При ультразвуковом исследовании патологии левого сустава не выявлено. Рентгенологически сустав был интактен, изменения на шейном отделе позвоночника не позволяли отнести болевой синдром к рефлекторным, возникающим при поражении корешков этого уровня.

Одним из современных и широко распространенных методов физиолечения является экстракорпоральная ударно-волновая терапия

Пациенту был поставлен диагноз миофасциального болевого синдрома, продолжен прием Нимесила по 100 мг дважды в день до 10 дней, наложены кинезиотейпы. На повторном приеме через 5 дней пациент отметил уменьшение болевого синдрома до 4 баллов по ВАШ, ночной сон был полноценным. На этом уровне обезболивания пациенту было расширено лечение, дополнено постизометрической релаксацией, лечебной гимнастикой. Л. находился под наблюдением в течение 4 недель, прием НПВС был закончен на второй неделе терапии, уровень боли, возникающей при нагрузке на левый сустав, не превышал 3–4 балла по ВАШ. После курса мануальной терапии пациент продолжает выполнять упражнения самостоятельно, трудоспособность и объем движений восстановлены в полном объеме.

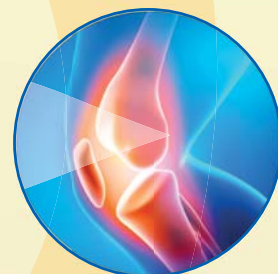
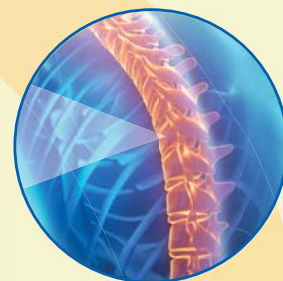
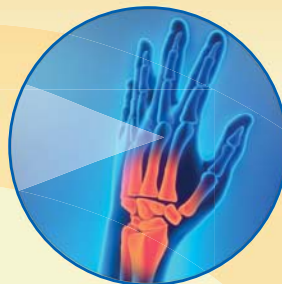
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль в плече остается одной из актуальных междисциплинарных проблем. Отсутствие единых методических подходов к диагностике и лечению этого заболевания затрудняет работу клинициста и приводит к разногласиям среди врачей различных специальностей. Применение дифференцированного подхода в диагностике и лечении заболеваний, вызывающих боль в плечевом суставе, позволяет с высокой степенью эффективности купировать болевой синдром консервативными методами лечения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Емелин А.Ю. и др. Современные представления о дифференциальной диагностике и лечении пациентов с болью в области плеча. *РМЖ*, 2017, 9: 564–571.
2. Курушина О.В., Барулин А.Е. Боль в спине: гендерные особенности. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2012, 8(2): 477–481.
3. Пилипович А.А. Синдром «замороженного плеча». *РМЖ*, 2016, 20: 1379–1384.
4. Хитров Н.А. Боль в плече и периартрит плечевого сустава: диагностика и лечение. *Поликлиника*, 2015, 1: 40–46.
5. Трэвелл Дж., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли и дисфункции. Т. 1. М.: Медицина, 2005: 115–127.
6. Широков В.А. Боль в плече: проблемы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*, 2016, 35: 38–46.
7. Кулуа Т.К. Боль в шейно-плечевой области: диагностика и лечение. *Неврология в терапевтической практике*, 2016, 2: 21–23.
8. Барулин А.Е., Курушина О.В., Думцев В.В., Друшлякова А.А., Калинин Б.М. Физиологическое обоснование стресс-факторного компонента на формирование статодинамических нарушений. *Российский журнал боли*, 2017, 1: 6.
9. Барулин А.Е., Курушина О.В., Думцев В.В., Мамина Р.М. Хроническая тазовая боль. *Лекарственный вестник*, 2016, 1(10): 35–41.
10. Буллах О.А., Филатова Е.В., Герасиманко М.Ю. Физиотерапия при болях в верхней трети плеча и плечелопаточной области. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, 2014, 13: 31–37.

Нимесил®



- ✦ Гранулированная форма – более быстрый результат^{1, **}
- ✦ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- ✦ Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}
- ✦ Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliaiaca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82.
 2. K.D. Rainsford, Inflammopharmacology 14 (2006):120-137
 3. Bianchi M, Broggin M, Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46
 4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)
 6. Castella J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
 * гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
 ** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил® П N011439/01-070515

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
 Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>
 RU_NIM-10-2017-v1-press. Одобрено 09.11.2017. Срок использования до 09.11.2019



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Д.И. ТРУХАН, д.м.н., профессор, Д.С. ИВАНОВА, к.м.н.
Омский государственный медицинский университет Минздрава России

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ. ВЫБОР АНАЛЬГЕТИКА С ПОЗИЦИЙ КОМОРБИДНОСТИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

В ФОКУСЕ – ДЕКСКЕТОПРОФЕН

Боль является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой пациенты обращаются за медицинской помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе. Традиционно ведущим средством защиты периферических болевых рецепторов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных осложнений. Коморбидность и лекарственная безопасность тесно связаны с использованием НПВП. В представленном обзоре проанализированы отечественные и зарубежные исследования декскетопрофена для лечения болевого синдрома на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Появление на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-генерика декскетопрофена – препарата Фламадекс® повышает доступность эффективной и безопасной терапии болевого синдрома у пациентов с коморбидной патологией на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Ключевые слова: медицинская помощь, амбулаторно-поликлинический этап, боль, коморбидность, лекарственная безопасность, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофен, Фламадекс®.

D.I. TRUKHAN, MD, Prof., D.S. IVANOVA, PhD in Medicine

TREATMENT OF PATIENT SYNDROME AT THE AMBULATORY-POLYCLINIC STAGE. SELECTION OF THE ANALGETIC FROM THE POSITIONS OF COMORBIDITY AND DRUG SAFETY: IN FOCUS DEXKETOPROFEN

Pain is one of the most common symptoms in modern clinical practice and one of the most common reasons why patients seek medical care at an outpatient clinic. Traditionally, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the leading means of protecting peripheral pain receptors. However, with the intake of NSAIDs, a whole range of different complications is associated. Comorbidity and drug safety are closely related to the use of NSAIDs. In the presented review, domestic and foreign studies of dexametopropfen for the treatment of pain syndrome in the outpatient and polyclinic stage were analyzed.

The emergence of the domestic brand-generic dexametopropfen, the drug Flamadex®, in the Russian pharmaceutical market increases the availability of effective and safe therapy of pain syndrome in patients with comorbid pathology at the outpatient and polyclinic stage.

Keywords: medical care, ambulatory polyclinic stage, pain, comorbidity, drug safety, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dexametopropfen, Flamadex®.

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [1]. Именно боль различной локализации является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Боль подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая

(персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием и продолжается от 1–3 месяцев до нескольких лет [2, 3].

В клинической практике наиболее часто встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного воспалением, отеком или ишемией тканей, травмой, стойким спазмом гладких или поперечно-полосатых мышц, хирургическим вмешательством и др. [4].

Многие острые и хронические заболевания, травмы и медицинские вмешательства сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств [5].

Боль является междисциплинарной медицинской проблемой. Адекватное обезболивание – это не только оказание помощи при возникновении острой боли, но и предупреждение запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома.

Одной из наиболее частых причин боли, по поводу которой пациенты на амбулаторно-поликлиническом этапе обращаются за медицинской помощью, является боль при воспалительных изменениях и травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата [6, 7].

В клинической практике наиболее часто встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного воспалением, отеком или ишемией тканей, травмой, стойким спазмом гладких или поперечно-полосатых мышц, хирургическим вмешательством и др.

Оптимальное и своевременное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно [2, 8].

Одним из наиболее перспективных и действенных патогенетических средств защиты периферических болевых рецепторов (ноцицепторов) являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К основным терапевтическим эффектам НПВП относятся противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий. Показаниями к назначению НПВП являются боль, лихорадка, воспалительные процессы различной природы, склонность к развитию тромбозов (ацетилсалициловая кислота) [9, 10].

Ежедневно в мире свыше 30 млн человек употребляют НПВП, в течение года число принимающих НПВП составляет более 300 млн человек, при этом лишь треть из них принимают НПВП по назначению врача. В конце XX – начале XXI в. отмечается тенденция увеличения потребления НПВП в 2–3 раза каждые 10 лет [9, 10]. В значительной мере широкому распространению приема НПВП способствует увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в большинстве стран мира и, соответственно, увеличение распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата с увеличением возраста пациентов [10, 11].

НПВП активно используются в клинической практике и повседневной жизни при широком круге заболеваний и патологических состояний и входят в арсенал врачей различных специальностей. Однако прием пациентами различных лекарственных препаратов на сегодняшний день рассматривается в качестве возможных этиологических и провоцирующих (триггеров) факторов развития целого ряда заболеваний различных органов и систем [12, 13].

Не являются исключением НПВП: наряду с их высокой фармакотерапевтической эффективностью по основным показаниям, с приемом НПВП ассоциируется целый спектр различных, иногда фатальных, осложнений. Так, на долю НПВП приходится 20–25% всех зарегистрированных случаев лекарственной болезни (побочного действия лекарственных препаратов). От осложнений, обусловленных приемом НПВП, ежегодно в Великобритании умирают до 2 тыс. пациентов, в США с употреблением НПВП связано 16,5 тыс. случаев смерти в год и 107 тыс. госпитализаций [10, 14–16]. Поэтому применение тесно связано с вопросами коморбидности и лекарственной безопасности.

Коморбидность (*лат. со – вместе + morbus – болезнь*) – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Эта проблема в последнее десятилетие активно изучается в различных аспектах у разных категорий пациентов [17, 18]. К основным причинам коморбидности относятся: анатомическая близость пораженных болезнью органов; единый патогенетический механизм нескольких болезней; временная причинно-следственная связь между болезнями; одна болезнь как осложнение другой; болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни [19].

Лекарственная безопасность является одним из приоритетных направлений современной медицины и фармации. Активный сбор информации о побочных реакциях лекарственных препаратов и разработка программ по мониторингу безопасности лекарственных средств были инициированы талидомидовой трагедией в 60-х гг. прошлого века. Несмотря на существующую под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) международную программу мониторинга лекарств, начало XXI в. ознаменовалось двумя крупными «провалами» лекарственных препаратов: церивастатина и первого селективного ингибитора фермента циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) рофекоксиба (Vioxx®) [20, 21].

Побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой группы лекарственных препаратов, и определяются их основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы

Неблагоприятные побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Данная проблема актуальна не только в медицинском, но и в социально-экономическом аспекте, значимо увеличивая количество госпитализаций и летальных исходов, о чем свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований [22–24].

Побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой группы лекарственных препаратов, и определяются их

основным фармакологическим действием – блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП обусловлено подавлением функции «индуцируемой» формы данного фермента ЦОГ-2, который отвечает за гиперпродукцию простагландинов – важнейших медиаторов боли и воспаления в зоне патологического процесса. Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП, представлены в *таблице*.

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, индометацин, кеторолак и др.), оказывая противовоспалительный и обезболивающий эффекты, обладают рядом нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) был предложен в 1986 г. для дифференциации специфического поражения слизистой оболочки желудка, возникающего при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [25]. При НПВП-гастропатии, в отличие от классической язвенной болезни, чаще поражается не двенадцатиперстная кишка, а верхний отдел ЖКТ, она обычно развивается у пациентов пожилого возраста, а не у молодых [8, 25, 26]. Кроме этого, в реальной клинической практике приходится сталкиваться не только с поражением верхних отделов ЖКТ, но и с поражением кишечника (НПВП-энтеропатией). По данным аутопсий, поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% у больных, не принимавших НПВП [27–29].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются менее токсичными по отношению к ЖКТ по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Но при этом кар-

диологический профиль безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 оказывается далеко не безупречным, что наглядно проявило применение рофекоксиба [20, 30]. Известно, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что, в свою очередь, повышает артериальное давление и потенцирует сердечную недостаточность, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают эти эффекты в большей степени, чем неселективные НПВП [20, 31].

Выбор оптимального препарата из группы НПВП с позиций эффективности и безопасности относится к одним из наиболее обсуждаемых в реальной клинической практике, в том числе и на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания пациенту медицинской помощи.

По данным аутопсий, поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% у больных, не принимавших НПВП

Результаты многочисленных зарубежных [32–44] и отечественных [45–61] исследований позволяют рассматривать НПВП декскетопрофен в числе препаратов возможного выбора в группе ненаркотических анальгетиков на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи.

Декскетопрофен входит в группу производных пропиевой кислоты, включающую такие известные НПВП, как ибупрофен, флупирофен, напроксен и кетопрофен. Кетопрофен, представляющий собой рацемическую смесь S(+)- и R(-)-энантиомеров, является одним из самых мощных ингибиторов синтеза простагландинов *in vitro*. Однако наличие доказанной связи этого лекарственного препарата с повышенным риском развития серьезных желудочно-кишечных кровотечений (больше, чем при использовании других НПВП) ограничивает его широкое применение [62].

Декскетопрофен – препарат нового поколения, созданный на основе современных генно-инженерных биотехнологий, представляет собой терапевтически активный S(+)-энантиомер кетопрофена (водорастворимая соль декскетопрофена трометамол) без фармакологически бесполезного R(-)-энантиомера, что позволяет избежать развития нежелательных метаболических эффектов и определяет низкую токсичность препарата. Сочетание декскетопрофена с трометамолом способствует ускоренной абсорбции активного вещества и быстрому эффекту. Максимальная концентрация декскетопрофена в крови выше, чем у рацемического кетопрофена, и достигается быстрее. Высокая ингибирующая активность декскетопрофена в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 предопределяет его центральные и периферические анальгетические эффекты, при этом высокая противовоспалительная активность препарата сочетается с хорошей переносимостью. Анальгезирующее действие наступает через 30 мин после парентерального введения. Продолжительность анальгезирующего эффекта после введения в дозе 50 мг

Таблица. Факторы риска осложнений, связанных с приемом НПВП [24]

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные осложнения
Умеренный	• Пожилой возраст без дополнительных факторов риска • Язвенный анамнез (редкие рецидивы язв) • Прием ГК • Курение и прием алкоголя • Инфицированность <i>H. pylori</i>	• Компенсированная лечением артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН) • Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии ИБС
Высокий	• Язвенный анамнез • Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, ацетилсалициловой кислоты)	• Некомпенсированная АГ и СН, не осложненная ИБС
Максимальный	• Осложненные язвы (кровотечение, перфорация) • Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) • Комбинация двух и более факторов риска	• ИБС + перенесенный инфаркт миокарда, операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт

составляет 4–8 ч. При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофена трометамол значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах.

Декскетопрофен является эффективным и безопасным препаратом выбора для купирования болевого синдрома умеренной и сильной интенсивности в амбулаторно-поликлинической практике при ряде терапевтических заболеваний, травмах, головной боли напряжения и мигрени, обострении хронической боли (у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ревматоидным артритом, остеоартрозом, миалгией, артралгией, невралгией, радикулитом и т.д.), а также при состояниях, требующих оказания экстренной и неотложной помощи [50, 56, 63–68]. Декскетопрофен значительно уменьшает интенсивность боли ($p = 0,001$) при хронической головной боли напряжения [43]. Декскетопрофен на сегодняшний день рассматривается в качестве препарата выбора при лечении острой и хронической боли в спине [45, 49, 51, 53, 57–59, 69–72].

Декскетопрофен является эффективным препаратом для купирования болевого синдрома умеренной и средней интенсивности при курации онкологических пациентов в амбулаторной практике, особенно если боль вызвана метастазами в кости скелета или первичной злокачественной опухолью, поражающей костную ткань. Декскетопрофен не вызывает толерантности или физической зависимости и является альтернативой наркотическим анальгетикам на первом этапе лечения болевого синдрома у онкологических больных [73].

В систематическом обзоре применения декскетопрофена в клинической практике проанализированы результаты 35 исследований (6 380 пациентов) краткосрочного применения декскетопрофена (3 381 пациент) при острой и хронической боли из баз Cochrane Central и PubMed. Применение декскетопрофена, по крайней мере, было столь же эффективным, как и других НПВП и комбинации парацетамола с опиоидами, при меньшем числе побочных эффектов и хорошей переносимости препарата пациентами [74].

В течение длительного времени декскетопрофен успешно используется не только при стационарном, но и на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения пациентов, в ортопедии и травматологии [34, 37, 38, 47, 48, 55, 75–77], гинекологии [33, 54, 78–81], общей хирургии [41, 42, 52, 55, 82, 83], нейрохирургии [39, 84–86] и других отраслях медицины [5, 56, 60].

В метаанализе [38], в который вошли семь исследований, была отмечена высокая эффективность однократной дозы перорального декскетопрофена (у 681 пациента) в лечении острой боли после различных оперативных вмешательств у взрослых по сравнению с плацебо (289 пациентов). Декскетопрофен в дозе 10–25 мг обеспечивал эффективное обезболивание в течение 4,5 ч, при этом частота побочных эффектов не отличалась от таковой при приеме плацебо.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 252 пациентов [37] про-

демонстрирована одинаковая эффективность декскетопрофена трометамола 50 мг и 100 мг кетопрофена в ортопедической клинике. Неблагоприятные события, связанные с анальгезией, встречались реже у 16% пациентов в группе декскетопрофена трометамола по сравнению с группой кетопрофена – 21,3%. В ходе исследования не было обнаружено никаких побочных явлений, связанных с нарушением функции почек, и проявлений геморрагического синдрома, при том что большинство пациентов в исследовании получали низкомолекулярные гепарины (94,4%). В другом исследовании [77] была продемонстрирована эффективность внутривенного введения 50 мг декскетопрофена 2 раза в день для обезболивания у пациентов после ортопедических операций (протезирование коленного или тазобедренного сустава под общим обезболиванием). Декскетопрофен превосходил лорноксикам (8 мг 2 раза в день) по анальгетической эффективности и снижению дозы опиоидных анальгетиков. Парентеральное введение декскетопрофена является эффективным средством для купирования болевого синдрома после артроскопических операций [87]. В плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании [84] применение декскетопрофена с целью обезболивания достоверно превосходило плацебо ($p < 0,001$) и существенно снижало дозу трамадола ($p < 0,05$).

Сочетание декскетопрофена с трометамолом способствует ускоренной абсорбции активного вещества и быстрому эффекту. Максимальная концентрация декскетопрофена в крови выше, чем у рацемического кетопрофена, и достигается быстрее

Пероральная форма декскетопрофена в травматологии и ортопедии является эффективным препаратом для купирования болевого синдрома. Применение пероральной формы декскетопрофена у больных с выраженным болевым синдромом позволяет уменьшить дозу наркотических анальгетиков в 2 раза, при этом нежелательные явления при лечении декскетопрофеном встречаются в 2,7 раза реже, чем при применении ретардированной формы трамадола, и протекают в более легкой форме [47, 75]. Пероральная форма декскетопрофена существенно снижает послеоперационную боль при диагностической гистероскопии [33].

Особое значение приобретает качество обезболивания в амбулаторной хирургии при проведении оперативного вмешательства под местной или региональной анестезией. Классическим примером такого рода «малых» хирургических операций является паховая или пупочная герниопластика. В сравнительном рандомизированном исследовании была показана высокая эффективность внутримышечного введения декскетопрофена 50 мг, более выраженная в сравнении с одинаковой дозой 50 мг диклофенака, при меньшем количестве побочных эффектов и осложнений терапии [82].

Добавление декскетопрофена к трамадолу статистически значительно повышает удовлетворенность лечением пациентов после проведенной эндоскопической холецистэктомии и уменьшает потребность в опиоидных анальгетиках. Различий в отношении частоты возникновения побочных эффектов (гипотензия, брадикардия, седация) в группе декскетопрофена 100 мг и контрольной группе (плацебо – 0,9%-ный физиологический раствор) не отмечено [88].

Рандомизированное двойное слепое параллельное активно контролируемое многоцентровое исследование, включавшее 370 амбулаторных пациентов с острой болью в пояснице, продемонстрировало большую обезболивающую эффективность декскетопрофена 50 мг два раза в день по сравнению с диклофенаком 75 мг два раза в день внутримышечно в течение двух дней [89]. В ряде рандомизированных исследований [90, 91] была изучена эффективность однократного внутримышечного и внутривенного введения 25 и 50 мг декскетопрофена при почечной колике. По результатам исследований был сделан вывод, что анальгетическая эффективность декскетопрофена в дозе 50 мг при почечной колике сравнима с таковой у рацемического кетопрофена в дозе 100 мг, а при внутривенном введении в дозе 25 и 50 мг эквивалентна применению метамизола натрия в дозировке 2000 мг. Эквивалентность декскетопрофена в дозах 12,5/25 мг и 50 мг кетопрофена продемонстрирована у пациенток с первичной дисменореей [92], другое сравнение между 25 мг декскетопрофена с 50 мг кетопрофена у пациентов с остеоартритом показало большую эффективность декскетопрофена [93]. В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании применение декскетопрофена с целью обезболивания превосходило диклофенак при литотрипсии камней мочеточника [94].

Количество и частота побочных явлений, повлекших исключение пациентов из исследований по причине развития нежелательных явлений, при приеме декскетопрофена не отличались от таковых при приеме плацебо и других препаратов

В большинстве приведенных исследований и обзорах авторы, наряду с эффективностью декскетопрофена, отмечали и безопасность его применения [37, 38, 44, 47, 74, 75, 82, 88, 89]. Во многом безопасность декскетопрофена обусловлена наличием только активного S(+)-энантиомера кетопрофена, что позволяет исключить побочные эффекты, связанные с влиянием R(-)-энантиомера кетопрофена [32, 37]. Прежде всего, в исследованиях отмечены более низкий уровень серьезного желудочно-кишечного кровотечения [95] и число эпизодов тошноты и рвоты [84] при использовании декскетопрофена по сравнению с кетопрофеном.

В упомянутом выше систематическом обзоре [74] отдельно отмечено, что ни в одном из 35 проанализиро-

ванных клинических исследований декскетопрофена не было зафиксировано таких серьезных побочных явлений, как желудочно-кишечное кровотечение, инфаркт миокарда или смерть пациента. Количество и частота побочных явлений, повлекших исключение пациентов из исследований по причине развития нежелательных явлений, при приеме декскетопрофена не отличались от таковых при приеме плацебо и других препаратов.

В испанском исследовании продемонстрирована эффективность декскетопрофена в качестве препарата выбора из группы НПВП у больных сахарным диабетом и отмечен низкий кардиоваскулярный риск препарата [96].

В проспективном когортном исследовании, включавшем 7 337 пациентов (средний возраст 46 [33–61] лет), проводилась оценка эффективности и переносимости декскетопрофена по сравнению с другими, часто назначаемыми НПВП (диклофенак, ибупрофен, ацеклофенак, напроксен, пироксикам и дексибупрофен) для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, головной боли, дисменореи и зубной боли. Из побочных явлений наиболее часто отмечались нарушения стороны ЖКТ (у 3,5% испытуемых и 84% всех побочных явлений). Возможные риски поражения желудочно-кишечного тракта были скорректированы по возрасту, полу, истории предыдущего приема НПВП, гастропротекторов и показаниям к назначению. Отношения шансов (OR, 95%) были наиболее низкими для декскетопрофена – 1,30 (0,77–2,19), для ибупрофена – 1,57 (0,79–3,13) и дексибупрофена, 2,31 (0,64–8,27) – для напроксена, 2,63 (0,85–8,15) – для пироксикама и 3,37 (1,87–6,06) – для ацеклофенака и диклофенака. Эти результаты подтверждают безопасность перорального применения декскетопрофена у пациентов с острой болью различной этиологии на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи [97].

Таким образом, декскетопрофен имеет многолетний положительный опыт применения в амбулаторно-поликлинической практике, а также в стационарах терапевтического, хирургического, травматологического, неврологического, гинекологического, стоматологического, онкологического и других профилей [5, 42, 47–57, 73, 75, 98].

Инъекционная форма препарата декскетопрофена универсальна в плане путей и способов введения: его можно вводить внутримышечно, внутривенно капельно, внутривенно струйно, что выгодно отличает его от других препаратов из группы НПВП. Рекомендуемая инъекционная доза для взрослых – 50 мг каждые 8–12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с 6-часовым интервалом. Суточная доза – 150 мг. Инъекционная форма препарата декскетопрофена предназначена для краткосрочного (до двух дней) применения в период острого болевого синдрома разного генеза (послеоперационная боль, посттравматические боли, зубная боль, боль при почечной колике, радикулит, невралгии, ишиалгия, альгодисменорея, боль при метастазах в кости); симптоматического лечения острых и хронических воспалительных, вос-

палительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата. В дальнейшем возможен перевод пациента на прием препаратов для приема внутрь.

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. Целью генериковых лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [12, 99]. Комплаентность больных терапии обратно пропорциональна стоимости лечения, т. е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [19].

Декскетопрофен имеет многолетний положительный опыт применения в амбулаторно-поликлинической практике, а также в стационарах терапевтического, хирургического, травматологического, неврологического, гинекологического, стоматологического, онкологического и других профилей

Государственная программа импортозамещения предусматривает планомерное наращивание доли отечественных лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке. Появившийся в 2015 г. российский генерический препарат декскетопрофена Фламадекс® (ЗАО «ФармФирма Сотекс», Россия) соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерическим препаратам [100]. Фламадекс® выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, по 25 мг и в ампулах – р-р д/в/в и в/м введения 50 мг/2 мл.

Раствор Фламадекс® показан для кратковременного применения, лечение следует ограничивать периодом острых симптомов (не более двух суток). Внутрь Фламадекс® принимают во время еды. В зависимости от интенсивности болевого синдрома рекомендуемая доза составляет 12,5 мг (½ таблетки) каждые 4–6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза составляет 75 мг. Фламадекс® не предназначен для длительной терапии, курс лечения препаратом не должен превышать 3–5 дней.

Эффективность и безопасность препарата Фламадекс® отмечена в ряде отечественных исследований и обзоров [57, 60]. Наличие в арсенале практического врача эффективного и безопасного анальгетика Фламадекс® позволяет проводить полноценную терапию боли у пациентов с коморбидной соматической патологией.

К зарегистрированным показаниям препарата Фламадекс® относятся: симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, остеоартроз, спондилоартриты: анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, псориазический артрит), а также купирование болевого синдрома различного генеза

(в т. ч. посттравматическая боль, послеоперационные боли, боль при почечной колике, альгодисменорея, ишиалгия, люмбалгия, радикулит, невралгии, зубная боль, боль при метастазах в кости).

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент М. 48 лет, доцент технического университета, находясь в отпуске, в течение трех часов на даче, стоя в «напряженном состоянии» на карнизе 2-го этажа, занимался покраской окон. Вечером во время ужина при попытке поднять из-под стола упавшую вилку внезапно почувствовал острую боль («прострел») в поясничной области, из-за которой длительно не мог разогнуться. Попытки движения в пояснице причиняли сильную боль. В положении лежа боли существенно уменьшались. Ночью спал удовлетворительно, однако при поворотах в постели просыпался от резкой боли. На следующий день обратился за медицинской помощью к участковому терапевту. Подобные эпизоды болей в спине отрицает, хотя говорит, что периодически спина «затекала» после длительного сидения за компьютером. Соматических заболеваний в анамнезе нет. Пациент ведет малоподвижный образ жизни, много времени проводит за компьютером и рулем личного автомобиля. В течение последних месяцев снижения массы тела не отмечал.

При обследовании: температура тела 36,6 °С, кожа чистая, высыпаний нет; живот мягкий, при пальпации безболезненный, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. В неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов нет. При общем осмотре выявлены следующие изменения: анталгическая поза с небольшим наклоном туловища влево, симптом посадки, поясничный лордоз сглажен, отмечается изменение контура длинных мышц спины с болезненной при пальпации выпуклостью в поясничной области слева. Наклоны в пояснице ограничены: вперед до 35°, в боковом направлении преимущественно влево (до 15°). При пальпации выявляются напряжение и болезненность мышцы, выпрямляющей позвоночник, слева в поясничной области. Симптомы натяжения (Ласега, Вассермана) не наблюдались. При отсутствии у пациента симптомов тревоги дополнительные лабораторные и инструментальные исследования не проводились.

Наличие в арсенале практического врача эффективного и безопасного анальгетика Фламадекс® позволяет проводить полноценную терапию боли у пациентов с коморбидной соматической патологией

Поставлен диагноз «Острая люмбалгия (люмбаго), мышечно-тонический синдром мышцы, выпрямляющей позвоночник».

Пациенту разъяснены биомеханические причины развития заболевания и его доброкачественный характер, назначены декскетопрофен (Фламадекс®) 25 мг 3 раза в день 5 дней и КомплигамВ® для в/м введения (глубоко) 2 мл

препарата ежедневно в течение 5 дней. Также рекомендовано сохранение повседневной активности даже при наличии умеренно выраженной боли. При осмотре через 5 сут. болевой и мышечно-тонический синдромы регрессировали. Назначен прием КомплигамВ® Комплекс по 1 таблетке в день до 1 месяца, ограничение подъема тяжестей, резких движений, плавание, выполнение гимнастических упражнений, направленных на поддержание нор-

мального двигательного стереотипа и эластичности мышц.

Наличие на российском фармацевтическом рынке отечественного бренд-генерика декскетопрофена – препарата Фламадекс® повышает доступность эффективной и безопасной терапии болевого синдрома у пациентов с коморбидной патологией на амбулаторно-поликлиническом этапе.



ЛИТЕРАТУРА

- IASP Committee on Taxonomy, 2012. Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.
- Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: MEDpress-inform, 2001. 187 с.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит, 2014. 159 с.
- Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *РМЖ*, 2013, 34: 1734-6.
- Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Сулимов А.Ф. Выбор анальгетика в хирургической практике: в фокусе декскетопрофен. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2015, 1: 15-21.
- Цеденова Е.А., Костюченко М.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в неотложной медицине. *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 2: 37-40.
- Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика для купирования болевого синдрома при костно-мышечных повреждениях (травмы, растяжения связок и вывихи суставов) и воспалительных изменениях (тендиниты, бурситы) на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Хирургия*, 2016, 1: 13-7.
- Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*, 2014, 8: 14-9.
- Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
- Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2007. 448 с.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *РМЖ*, 2006, 25: 1769-77.
- Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 9-16.
- Всесев М.А. Алгоритмы безопасной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. *Consilium medicum*, 2008, 7: 148-53.
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. 376 с.
- Вертин А.Л., Носова А.В., Алисов В.А., Заиченко Д.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. *Consilium medicum*, 2013, 8: 63-7.
- Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение. *Новости медицины и фармации*, 2007, 1(205). URL: <http://archive.today/smbi>.
- Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. *Клиническая медицина*, 2009, 12: 69-71.
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 1: 26-31.
- FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). URL: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>.
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2013, 4: 81-7.
- Лапина Т.Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: пути решения проблемы. *РМЖ*, 2009, 2: 54-7.
- Пахомова И.Г. Новые возможности в минимизации риска НПВП-индуцированных гастропатий. *РМЖ*, 2014, 10: 772-6.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, 9(1): 4-23.
- Roth S.H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*, 2012 May 7, 72(7): 873-9.
- Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амтолметин гуацил. *Consilium Medicum*, 2015, 2: 27-33.
- Вялов С.С. Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики. *РМЖ*, 2014, 22. URL: http://rmj.ru/articles_9750.htm.
- Балабанцева А.П. Актуальные вопросы к диагностике и лечению НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки. *Крымский терапевтический журнал*, 2015, 1(24): 17-24.
- Голованова Е.В. Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая геронтология*, 2017, 1-2: 47-51.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 5: 21-6.
- Chan F.K., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 2908-18.
- Mauleon D, Artigas R, Garsia ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*? 1996, 52(Suppl.5): 24-46.
- Mercorio F, De Simone R, Landi P et al. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas*, 2002 Dec 10, 43(4): 277-81.
- Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol*, 2003 Feb, 55(2): 126-33.
- Jiménez-Martínez E, Gasco-García C, Arrieta-Blanco JJ et al. Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg. vs. Ibuprofen 600mg. after their administration in patients subjected to oral surgery. *Med Oral*, 2004 Mar-Apr, 9(2): 143-8, 138-45.
- Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth*, 2004 May, 92(5): 675-80.
- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(9): 517-28.
- Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 Oct 7, (4): CD007355.
- Kesimci E, Gümüş T, İzdeş S et al. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Agri*, 2011 Oct, 23(4): 153-9.
- Yurtlu S, Hanci V, Kargi E et al. The analgesic effect of dexketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res*, 2011, 39(5): 1923-31.
- Moreira Amado Y. Assessment of acute postoperative pain in patients undergoing midline laparotomy. *Rev Enferm*, 2013 Oct, 36(10): 36-42.
- Gülen B, Dur A, Serinken M et al. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*, 2016 Mar, 27(2): 192-6.
- Rambe AS, Sjahri H, Machfoed MH. Tumour Necrosis Factor- α , Interleukin-1 and Interleukin-6 Serum Levels and Its Correlation with Pain Severity in Chronic Tension-Type Headache Patients: Analysing Effect of

ФЛАМАДЕКС®

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БОЛЬЮ

БЫСТРЫЙ
анальгетический
ЭФФЕКТ*



*Согласно инструкции Фламадекс р.-р для в/м и в/в введения, анальгезирующее действие наступает через 30 минут после парентерального введения

Для медицинских и фармацевтических конференций.
Фламадекс амп. РУ ЛП-002805 от 12.01.15, Фламадекс таб. РУ ЛП-003279 от 27.10.15

Реклама

 **cotek**

- Dexketoprofen Administration. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017 Mar 15, 5(1): 54-5.
44. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 May 25, 5: CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.
 45. Подчуфарова Е.В. Дексалгин в лечении острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. *Врач*, 2007, 11: 46-8.
 46. Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии. *РМЖ*, 2007, 29: 2206-10.
 47. Кадер Али, Гаркави А.В., Силин Л.Л. и др. Оценка анальгезирующего эффекта дексалгина® 25 (декскетопрофена) в травматологии и ортопедии. *Врач*, 2007, 5: 36-8.
 48. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н., Бут-Гусаим А.Б. и соавт. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков в травматологии и ортопедии. *Consilium Medicum*, 2009, 9: 59-62.
 49. Рябоконов И.В. Современный взгляд на лечение боли в спине. *Справочник поликлинического врача*, 2009, 3: 68-71.
 50. Чичасова Н.В. Новые подходы к купированию острого болевого синдрома в ревматологии и неврологии. *Consilium Medicum*, 2009, 2: 50-5.
 51. Барулин А.Е., Курушина О.В. Комплексная терапия острой и хронической боли в спине с применением препарата дексалгин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2012, 11(1): 61-4.
 52. Костюченко М.В. Обезболивание после хирургических вмешательств в органах брюшной полости: вопросы и решения. *Consilium medicum. Хирургия*, 2012, 2: 32-5.
 53. Шавловская О.А. Оценка эффективности терапевтического действия препарата дексалгин® (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатий. *Consilium medicum. Неврология*, 2013, 2: 66-9.
 54. Сокологорский С.В. Декскетопрофен – инструмент периоперационного обезболивания. *Гинекология*, 2014, 5: 17-22.
 55. Кудикин М.Н. Новые возможности обезболивания послеоперационного периода. *Хирургия*, 2014, 02: 59-63.
 56. Каратеев А.Е. Современные средства эффективного контроля острой боли: декскетопрофен. *Трудный пациент*, 2015, 10-11: 24-31.
 57. Есин Р.Г., Лотфуллина Н.З., Есин О.Р. Боль в спине: остеохондроз или остеоартрит? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 10-2: 78-82.
 58. Воробьева О.В. Дискогенные боли. *Трудный пациент*, 2015, 4-5: 17-21.
 59. Шавловская О.А. Декскетопрофен трометамол в терапии дорсалгии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 9: 88-92.
 60. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Коншу Н.В. Возможности декскетопрофена в лечении болевого синдрома на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2017, 5 (2): 263-8.
 61. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Тарасова Л.В., Илларионова К.В. Нестероидные противовоспалительные препараты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе декскетопрофен. *Asta medica Eurasica*, 2017, 2: 35-54. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2017/2/7/>.
 62. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation: An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s. *Arch Int Med*, 2000, 160: 2093-9.
 63. Станислав М.Л., Чичасова Н.В. Применение декскетопрофена для лечения болевых синдромов в ревматологической практике. *Справочник поликлинического врача*, 2006, 9: 29-32.
 64. Каратеев А.Е. Анальгетическая терапия. Современный взгляд. *Consilium medicum*, 2008, 2: 79-84.
 65. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мигрень и нестероидные противовоспалительные препараты: от патогенеза к терапии. *Справочник поликлинического врача*, 2008, 3: 63-6.
 66. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011. 176 с.
 67. Галеева Ж.А., Зырянов С.К. Фармакотерапия болевого синдрома: современные возможности. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 10: 8-11.
 68. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2017. 174 с.
 69. Подчуфарова Е.В. Лечение острых скелетно-мышечных болевых синдромов. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 11: 6-10.
 70. Карнеев А.Н., Соловьева Э.Ю. Практика лечения дорсопатий. *Consilium medicum*, 2011, 2: 85-90.
 71. Вахнина Н.В. Эффективная терапия острой поясничной боли. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 10: 68-9.
 72. Пизова Н.В. Факторы риска развития боли в нижней части спины у взрослых. *Consilium medicum*, 2013, 2: 28-33.
 73. Паравина Е.В. Обезболивающие препараты в онкологии. *Справочник поликлинического врача*, 2014, 10: 53-6.
 74. Moore RA, Barden J. A systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*, 2008 Oct 31, 8: 11.
 75. Силин Л.Л., Гаркави А.В., Сорокин А.А. и др. Оценка анальгезирующего эффекта дексалгина 25 (декскетопрофена) в травматологии и ортопедии. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*, 2004, 1: 61-5.
 76. Скороглазов А.В., Ивков А.В., Липинский П.В. Вакуумная терапия ран при лечении тяжелых открытых переломов конечностей. *Хирургия*, 2011, 2: 5-7.
 77. Sivriköz N, Koltka K, Güreşti E et al. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study. *Agri*, 2014, 26(1): 23-8.
 78. Yücel E, Kol IO, Duger C et al. Ilioinguinal-iliohypogastric nerve block with intravenous dexketoprofen improves postoperative analgesia in abdominal hysterectomies. *Braz J Anesthesiol*, 2013 Jul-Aug, 63(4): 334-9.
 79. Unal C, Cakan T, Baltaci B, Başar H. Comparison of analgesic efficacy of intravenous Paracetamol and intravenous dexketoprofen trometamol in multimodal analgesia after hysterectomy. *J Res Med Sci*, 2013, 18 (10): 897-903.
 80. Koçum A, Sener M, Izmirlı H et al. Efficacy of intravenous dexketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Agri*, 2014, 26(1): 15-22.
 81. Akil A, Api O, Bektas Y et al. Paracetamol vs dexketoprofen for perineal pain relief after episiotomy or perineal tear. *J Obstet Gynaecol*, 2014 Jan, 34(1): 25-8.
 82. Jamdade PT, Porwal A, Shinde JV et al. Efficacy and Tolerability of Intramuscular Dexketoprofen in Postoperative Pain Management following Hernia Repair Surgery. *Anesthesiol Res Pract*, 2011, 2011: 579038.
 83. Побел Е.А. Сравнительное исследование препарата дексалгин и других анальгетиков, применяемых для послеоперационного обезболивания. *Поликлиника*, 2012, 21: 40-2.
 84. Yazar MA, Inan N, Ceyhan A et al. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011 Jul, 23(3): 193-7.
 85. Kelsaka E, Gölđoğuş F, Cetinoğlu E. Effect of intravenous dexketoprofen use on postoperative analgesic consumption in patients with lumbar disc surgery. *Agri*, 2014, 26(2): 82-6.
 86. Tunalı Y, Akçıl EF, Dilmen OK et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013 Apr, 25(2): 143-7.
 87. Sahin SH, Memiş D, Celik E, Sut N. Postarthroscopy analgesia using intraarticular levobupivacaine and intravenous dexketoprofen trometamol. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015 Dec, 23(12): 3516-22.
 88. Ekmekçi P, Kazak BZ, Kazbek BK et al. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment. *Agri*, 2012, 24 (2): 63-8.
 89. Zippel H, Wagenitz AA multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*, 2007, 27(8): 533-43.
 90. Debre B. A double-blind (observer blind), randomised trial comparing the analgesic efficacy and safety of dexketoprofen trometamol (50 mg) with ketoprofen (100 mg) given as an intravenous infusion, in patients with renal or ureteral colic. *Clin Trial Report*, 2000.
 91. Sanchez-Carpena J, Sesma-Sanchez J, Sanchez-Juan C et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. *Clin Drug Invest*, 2003b, 23: 139-52.
 92. Ezcurdia M, Cortezoso FJ, Lanza R, Ugalde FJ, Herruzo A, Artigas R, Fernandez F, Torres F, Mauleon D. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38: 655-735.
 93. Beltran J, Martin-Mola E, Figueroa M, Granados J, Sanmarti R, Artigas R, Torres F, Fornis M, Mauleon D. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38: 745-805.
 94. Tokgoz H, Yurtlu S, Hanci V et al. Comparison of the analgesic effects of dexketoprofen and diclofenac during shockwave lithotripsy: a randomized, double-blind clinical trial. *J Endourol*, 2010 Jun, 24(6): 1031-5.
 95. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*, 2004, 27: 411-20.
 96. Navarro-Martinez A, Vidal-Martinez M, Garcia-Rosa I. et al. Profile of prescription and adequacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in diabetic patients. *Rev Calid Asist*, 2015 Sep-Oct, 30(5): 256-64.
 97. Carne X, Rios J, Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009 Oct, 31(8): 533-40.
 98. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 4: 3-7.
 99. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 10: 18-24.
 100. Акопов С. «Сотекс»: вклад в будущее. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2015, 12: 50-1.

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

АБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Боль в животе разнородна по своему происхождению (висцеральная, отраженная, центрально-опосредованная, сенестопатии, нейропатическая). Нейропатическая абдоминальная боль мало знакома терапевтам. Она имеет свои клинические особенности: гипералгезия (аллодиния), гигромания, сочетание с вегетативной дисфункцией. На передней брюшной стенке определяются болевые триггерные точки и положительный симптом Карнетта. Устранение нейропатической абдоминальной боли достигается посредством курсового применения комбинации лекарственных средств (местные анестетики, неопиоидные анальгетики, антиконвульсанты, антидепрессанты), а при недостаточной их эффективности показано хирургическое вмешательство (удаление терминальных отделов межреберных нервов в области прямой мышцы живота). Эффективность подобного комплексного лечения достигает 73%.

Ключевые слова: нейропатическая абдоминальная боль, комплексный регионарный болевой синдром, аллодиния.

S.A. BARANOV, PhD in Medicine, V.M. NECHAEV, PhD in Medicine

Sechenov First Moscow state medical university Ministry of Healthcare of the Russian Federation

NEUROPATHIC ABDOMINAL PAIN

The abdominal pain is diverse on the parentage (visceral, reflected, central-mediated, senesthopathias, neuropathic). The neuropathic abdominal pain is a little familiar to therapists. It has the clinical features: an allodynia (hyperalgesia), a hygromania, a combination to vegetative dysfunction. On a forward abdominal wall painful trigger points and a positive Carnett's symptom are defined. Elimination of a neuropathic abdominal pain is reached by means of course application of a combination of medical products (local anaesthetics, non-opioid analgetics, anticonvulsants, antidepressants), and at their insufficient efficiency the surgical intervention (excision of terminal departments of intercostal nerves in the field of a direct muscle of a stomach) is shown. Efficiency of similar complex treatment reaches 73%.

Keywords: neuropathic abdominal pain, complex regional pain syndrome, allodynia.

Абдоминальная боль есть один из ключевых симптомов в гастроэнтерологии, анализ которого в большинстве случаев позволяет не только сформулировать своевременный правильный диагноз, но и оценить результаты лечения.

По своему происхождению боль в животе неоднородна. У большинства пациентов болевые ощущения имеют висцеральное происхождение, то есть обусловлены непосредственным поражением органов брюшной полости. Клинические признаки висцеральных болей достаточно характерны и хорошо известны: 1) их эпицентр в целом соответствует проекции пораженного органа; 2) боль возникает или усиливается после нагрузки на пораженный орган (прием пищи) и уменьшается «в покое» (голодание¹, дефекация); 3) боль иррадирует в зоны Захарьина – Геда для пораженного органа (правое плечо и правая лопатка при заболеваниях желчного пузыря); 4) сочетается с другой гастроэнтерологической симптоматикой (тошнота, борборигмы, изжога и пр.); 5) вышеописанные признаки качественно статичны, то есть наблюдаются практически без качественных изменений до наступления ремиссии; 6) прием специализированных гастроэнтерологических препаратов (антисекреторные средства, миотропные спазмолитики, холинолитики, антациды) оказывает на висцеральную боль отчетливый положительный клинический эффект. Следует подчеркнуть, что эти 6 клинических особенностей присущи в первую очередь висцеральным болям неонкологического генеза (non-cancer pain).

Отраженные боли в животе наблюдаются примерно у 1% населения и имеют своим субстратом заболевания грудной полости и позвоночника. Так, например, при инфаркте миокарда нижнедиафрагмальной локализации могут наблюдаться боли в эпигастрии. Для идентификации абдоминальных болей как отраженных необходимо помнить, что, во-первых, они лишены признаков висцеральных болей, и, во-вторых, у таких пациентов всегда выявляется симптоматика причинного заболевания. В случае инфаркта миокарда это будут одышка, снижение артериального давления, характерные изменения на ЭКГ и в анализах крови.

Висцеральные и отраженные боли в животе по своему патогенезу относятся к разряду ноцицептивных, то есть возникающих при воздействии повреждающего фактора на болевые рецепторы.

Функциональные абдоминальные боли встречаются у 0,5–2,0% населения. К настоящему моменту их патогенез изучен недостаточно. В соответствии с Римскими диагностическими критериями IV пересмотра (2016) они входят в группу функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) под литерой H2 и определяются как нарушение взаимодействия «кишка – головной мозг» (disorders of gut – brain interaction). Непременным условием положительного диагноза синдрома функциональной абдоминальной боли (СФАБ) является отсутствие явной его причины, а именно каких-либо «органических заболеваний и структурных нарушений органов брюшной полости», а также психических заболеваний. Авторы Римских критериев IV осознают всю неоднозначность термина «функциональный» и рекомендуют по возможности избегать его, частично построив свою классификацию по принципу

¹ Исключение составляет язвенная гастродуоденальная боль, появляющаяся на голодный желудок и уменьшающаяся после приема пищи.

органопатологии. Например, термин СФАБ заменен ими на «центрально-опосредованную абдоминальную боль» (литера D), к которой они причисляют и боли в животе с известной этиологией («копиоид-индуцированная гастро-интестинальная гипералгезия», литера D2) [1–3]. Таким образом, центрально-опосредованная абдоминальная боль представляет собой один из вариантов психогении.

Другой разновидностью психогении являются сенестопатии, то есть тягостные, неприятные ощущения (в том числе болевые), локализуемые на поверхности тела или во внутренних органах, лишённые предметности (чем отличаются от висцеральных галлюцинаций²) и возникающие в отсутствие объективного патологического процесса в месте их локализации. Сенестопатии входят в структуру ипохондрического бреда, депрессивного синдрома, синдрома психического автоматизма. Они характеризуются появлением необычных ощущений у больного («печень чешется»), имеют свое индивидуальное течение с частой сменой локализации и характера. Сенестопатические боли могут локализоваться и в животе. Они также вычурны и необычны. Подобные боли, как правило, характеризуются выраженной эмоциональной окраской («невыносимые, дикие, рвущие, животные, сумасшедшие»). Некоторым пациентам кажется, что обычная физическая боль переносится гораздо легче, чем сами сенестопатии. Поскольку в их патогенезе участвуют различные психические функции человека, они далеко выступают за рамки обычных нарушений чувствительности [4].

Висцеральные, отраженные и центрально-опосредованные боли в животе включены в круг интересов врачей-интернистов (гастроэнтерологов). Сенестопатии – прерогатива психиатров. Интерпретируя весь спектр абдоминальных болевых ощущений, врачи данных специализаций стараются не выходить за пределы своей компетенции, что вполне естественно, но не всегда оправданно, поскольку существует еще один тип болей в животе. Это нейропатические боли. Их происхождение вызвано не раздражением болевых рецепторов, а непосредственным органическим поражением нервной системы (периферические нервы, корешки, сплетения, задние рога и столбы спинного мозга, ствол, таламус, большие полушария головного мозга). При этом в патологический процесс вовлекаются проводящие пути (спиноталамический, спиноретикулярный, спиномезэнцефалический и спиноцервикальный). Патологической основой нейропатической боли является нарушение генерации потенциалов в поврежденном нерве и тормозного контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в центральных структурах мозга. Одним из основных механизмов нейропатической боли служит повышение возбудимости мембран нервных волокон [5].

В зависимости от локализации различают периферическую и центральную нейропатическую боль. Первая своим морфологическим субстратом имеет периферическую полинейропатию (диабетическую, алкогольную, демиелинизирующую), компрессию корешка или травму нерва. Примером периферической нейропатической боли явля-

ется так называемый синдром ущемления передних кожных нервов (anterior cutaneous nerve entrapment syndrome, ACNES). Он развивается в послеоперационном периоде вследствие «ущемления» нервных окончаний 7–12 грудных межреберных нервов в шовной области брюшных мышц и проявляется выраженной локальной болью в животе. Данный синдром редко диагностируется, хотя встречается у 1 из 2 000 пациентов [6]. Центральная нейропатическая боль развивается при поражении спинного мозга, ствола мозга, зрительного бугра и коры больших полушарий (компрессионная, сосудистая, демиелинизирующая или ВИЧ-обусловленная миелопатия, опухоль, фуникулярный миелоз, боль при болезни Паркинсона) и также может иметь абдоминальную локализацию.

Для обозначения нейропатической боли ранее широко использовались абстрактные термины «каузалгия» и «симпаталгия» («симпатические поддерживаемая боль»). Учитывая сложносоставной характер этой группы болевых ощущений, с 1994 г. введено понятие «комплексный регионарный болевой синдром» (КРБС), объединяющий чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические расстройства. Оно используется главным образом в неврологии для обозначения патологических состояний опорно-двигательного аппарата (синдромы Зудека и Стейнброккера) [7] и практически не применяется к случаям нейропатической абдоминальной локализации, что вряд ли оправданно.

Клинические особенности нейропатической боли достаточно характерны, что в большинстве случаев делает возможной правильную ее идентификацию уже на этапах анамнеза и физикального обследования больного. Различают два компонента нейропатической боли – спонтанная и гипералгезия. В свою очередь, спонтанная боль подразделяется на симпатически независимую и симпатически поддерживаемую. Симпатически независимые болевые ощущения развиваются вследствие повреждения соматического нерва, имеют характер прострелов и регрессируют после его блокады местным анестетиком. Симпатически поддерживаемая боль обычно носит жгучий характер и сочетается с разнообразными проявлениями дисфункции автономной нервной системы (локальные нарушения кровотока, терморегуляции, потоотделения и мышечного тонуса в виде тремора или судорожных подергиваний). Эта боль уменьшается после симпатической блокады.

Вторым компонентом нейропатической боли является гипералгезия, наблюдаемая практически у всех больных и в зависимости от локализации подразделяемая на первичную и вторичную. Первичная гипералгезия возникает непосредственно в поврежденном участке вследствие сенсibilизации периферических болевых рецепторов биологически активными веществами (нейроактивные пептиды, кинины, простагландины и лейкотриены). Вторичная гипералгезия далеко выходит за зону тканевого повреждения или область иннервации пораженного нерва. Ее происхождение связано со вторичной сенсibilизацией задних рогов спинного мозга и интактных сенсорных волокон. Выделение первичной и вторичной гипералгезий имеет, скорее, академический интерес, поскольку идентифицировать пораженный нерв удается далеко не всегда.

² Висцеральные галлюцинации – ощущение наличия во внутренних органах человека посторонних предметов, чаще живых существ: змей, лягушек, гвоздей, радиопередатчиков и так далее.

Разновидностью гипералгезии является аллодиния, то есть локальные болевые ощущения, возникающие под воздействием раздражителей, обычно не вызывающих боль. Выделяют механическую, динамическую и температурную аллодинии. Аллодинию не следует отождествлять с симптомом рубашки, описанным А.П. Воскресенским при остром аппендиците и относящимся к группе висцеральных болей. Означенный симптом воспроизводит следующим образом: своей левой рукой врач натягивает рубашку больного за ее нижний край. Больной делает вдох, а в это время врач кончиками пальцев осуществляет легкое скользящее движение сверху живота вниз по направлению к правой подвздошной области. В момент окончания скольжения в данной области живота появляется или резко усиливается болезненность.

Как правило, нейропатическая боль сопровождается дисфункцией вегетативной (автономной) нервной системы. Так, например, у лиц с синдромом ущемления передних кожных нервов нередко наблюдаются тошнота, флатуленция, метеоризм, потеря аппетита со снижением массы тела и нарушения дефекации. Это дает основание вести речь о феномене «висцерализации» нейропатической боли, который в ряде случаев затрудняет дифференциальную диагностику между ней и висцеральной болью.

У некоторых пациентов с выраженными нейропатическими болями наблюдается гигромания (симптом «мокрой тряпки»). Такие больные беспрестанно смачивают свое тело водой, предъявляют жалобы на сильную жажду и сухость во рту, что сопровождается отвращением к виду сухих предметов или даже мыслям о них. Гигромания развивается исключительно у мужчин. Ее патогенез неизвестен [6–10].

Как правило, при физикальном обследовании на передней брюшной стенке удается обнаружить одну или несколько болевых точек, боль в которых усиливается при напряжении мышц брюшного пресса (симптом Карнетта)³. Нередко ограниченный участок максимальной боли покрыт более крупной областью измененной кожной чувствительности с вышеописанными соматосенсорными нарушениями. Сдавление кожи между большим и указательным пальцами чрезвычайно болезненно по сравнению с противоположной интактной стороной. Инъекция местного анестетика в триггерную точку брюшной стенки приводит к уменьшению боли [6]. Будапештские диагностические критерии комплексного регионарного болевого синдрома [7] разработаны для нужд невропатологов и в ситуациях нейропатической боли абдоминальной локализации имеют ограниченное применение. Следует добавить, что в определенном проценте случаев нейропатические боли в животе сочетаются с висцеральными, как бы «маскируясь» ими. Это порождает дополнительные дифференциально-диагностические трудности, преодолеть которые помогает следующее правило: если на фоне адекватного лечения узкоспециализированными гастроэнтерологическими препаратами должного клинического эффекта достичь не удастся, следует предположить возможность наличия нейропатической

абдоминальной боли. Такие больные должны быть проконсультированы квалифицированными невропатологами.

Лечение висцеральных и нейропатических болей основывается на диагностике и последующей терапии вызывающего их заболевания (язвенная болезнь, хронический калькулезный холецистит, острая пневмония и пр.). Современные схемы лечения нейропатической боли, включая и абдоминальную, как правило, включают минимум две группы препаратов. В качестве дебютной терапии используются инъекции местных анестетиков (2%-ный раствор лидокаина) в триггерные точки в комбинации с ненаркотическими анальгетиками. Одними из наиболее эффективных неопиоидных анальгетиков являются флупиртина малеат (нолодатак, катадолон) в дозе 200 мг/сут, а также ацеклофенак (аленталь) в дозе 200 мг/сут. При отсутствии явного положительного результата спустя 5–7 дней целесообразно подключение антиконвульсантов – габапентина (тебантина) по 300 мг на ночь с увеличением дозы на 300 мг в неделю до уровня 900–1200 мг/сут или прегабалина (лирика) по 150 мг/сут с последующим возможным увеличением дозы до 300–450 мг/сут. Продолжительность лечения антиконвульсантами составляет в среднем 8–12 недель. Отчетливым анальгетическим эффектом обладают также антидепрессанты, в частности амитриптилин (триптизол) в дозе 25–50 мг/сут курсом не менее 8 недель. Сочетание противосудорожных препаратов с антидепрессантами неоправданно ввиду отрицательного их взаимодействия.

Пациентам с синдромом ущемления передних кожных нервов, которые не отвечают на фармакотерапию, показано хирургическое вмешательство – удаление терминальных отделов межреберных нервов в области прямой мышцы живота («передняя нейрэктомия»). При этом стойкий положительный эффект наблюдается в 73% случаев, что подтверждено проспективным двойным слепым хирургическим тестом [6, 7, 11, 12].



ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterol*, 2016, 150(6): 1262–1279.
2. Шептулин А.А. Синдром функциональной абдоминальной боли. *Крымский терапевтический журнал*, 2013, 2: 9–14.
3. Clouse RE, Mayer EA, Aziz Q et al. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterol*, 2006, 130: 1492–1497.
4. Эглитис Р.И. Сенестопатии: Зинатне, Рига. 1977: 1–5.
5. Dosenovic S, Jelacic Kadic A, Miljanovic M, Biocic M, Boric K, Cavar M, Markovina N, Vucic K, Puljak L. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. 2017, 125(2): 643–652.
6. Roumen RMH, Vening W, Wouda R, Scheltinga MM. Acute Appendicitis, Somatosensory Disturbances («Head Zones»), and the Differential Diagnosis of Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES). *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(6): 1055–1061.
7. Корячкин В.А. Комплексный регионарный болевой синдром: пособие для врачей. СПб.: РНИИТО, 2014. 32 с.
8. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, Azer G, Agarwal P, Bolash R, Mekhail NA. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract*, 2017, 17(4): 533–545.
9. Hernández-Porras BC, Plancarte-Sánchez R, Alarcón-Barrios S, Sámano-García M. Complex regional pain syndrome: A review. *Cir Cir*, 2017, 85(4): 366–374.
10. Новиков А.В., Яхно Н.Н. Комплексный регионарный болевой синдром как вариант хронической нейропатической боли. *РМЖ*, 2001, 25: 1152.
11. Баранцевич Е.Р., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Приоритетные направления формирования болезнью-модифицирующей терапии хронических болевых синдромов в неврологии. *РМЖ, Неврология*, 2017, 9: 642–647.
12. Аверченкова А.А., Рачин А.П. Лечение скелетно-мышечной боли: от теории к практике. *РМЖ, Неврология*, 2017, 9: 681–686.

³ Висцеральные галлюцинации – ощущение наличия во внутренних органах человека посторонних предметов, чаще живых существ: змей, лягушек, гвоздей, радиопередатчиков и т.д.

РИНОРЕЯ –

СИМПТОМ МНОГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ!

Ринорея – это термин, означающий обильные слизистые (водянистые) выделения из полости носа, который произошел от греческого слова «rhoia» (течение, истечение). Ринорея, как правило, является симптомом острых заболеваний, однако менее выраженные проявления могут быть признаком различных хронических заболеваний не только полости носа, но и других органов и систем. Уточнение причины ринореи может потребовать дообследования и тщательного сбора анамнеза о профвредностях, о принимаемых лекарственных препаратах и т. д. В ожидании получения лабораторных данных и уточнения причины заболевания пациенты должны получать симптоматическое лечение.

Ключевые слова: ринорея, деконгестанты, комбинированные интраназальные препараты, Виброцил.

S.A. KARPISCHENKO, MD, Prof., O.M. KOLESNIKOVA, PhD in medicine

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

RHINORRHEA: SYMPTOM OF MANY DISEASES!

Rhinorrhea is a term for abundant mucous (watery) discharge from the nasal cavity, which originated from the Greek word «rhoia» (flow, discharge). Rhinorrhea is usually a symptom of acute diseases. However, less pronounced manifestations can be a sign of various chronic diseases not only of the nasal cavity, but of other organs and systems. In order to identify the causes for rhinorrhea, you may need to take an additional examination and a detailed history of occupational diseases, medications taken, etc. The patients should receive symptomatic treatment while awaiting the laboratory test results and identification of the causes for the disease.

Keywords: rhinorrhea, decongestants, combination intranasal agents, Vibrocil.

Ринорея снижает качество жизни пациентов, препятствуя нормальной ежедневной деятельности, вызывая раздражительность при определенных обстоятельствах, нарушает сон. По данным Ciftci Z. и др., основные причины ринореи могут быть классифицированы в четыре основные группы [1]:

- ринорея, связанная с ринитом;
- ринорея, возникшая по другим причинам (повреждение в носовой полости, аутоиммунные заболевания, истечение cerebrospinalной жидкости);
- ринорея, вызванная приемом лекарственных препаратов;
- ринорея пожилых людей.

Основными причинами ринореи, связанной с ринитом, являются инфекции верхних дыхательных путей (простуда и грипп), аллергический и вазомоторные риниты. Из них ОРВИ является наиболее распространенным заболеванием, с которым приходится сталкиваться врачам общей практики и которое затрагивает взрослых 2–5 раз в год и детей 7–10 раз в год. ОРВИ может быть вызвана более чем 200 видами вирусов, но чаще всего – рино- и коронавирусами. Эпидемиологические данные свидетельствуют о пиковой заболеваемости риновирусными инфекциями в начале осени и поздней весной. Одним из первых симптомов ОРВИ, как правило, является заложенность носа, далее присоединяются симптомы: ринорея, общее недомогание, повышение температуры, головная боль, озноб. При внедрении вируса в слизистую оболочку полости носа запускается процесс развития воспаления. Наиболее активными медиаторами воспаления выступа-

ют гистамин и простагландины. Высвобождение гистамина из клеточных структур – одна из первых реакций ткани на повреждение. Простагландины повышают сосудистую проницаемость, сенсibiliзируют сенсорные пептидергические нервные волокна, что также способствует появлению ринореи. Далее в процесс вовлекаются брадикинины, которые еще более усиливают высвобождение гистамина, синтез простагландинов, тем самым обостряя симптоматику ринореи и заложенность носа. Длительность течения и формирования воспалительного процесса в значительной мере определяется соотношением интенсивности образования медиаторов воспаления и их инактивации. В целом обычные симптомы ОРВИ длятся 7–10 дней.

Распространенной причиной развития ринореи является аллергический ринит. Для круглогодичного аллергического ринита характерны постоянные симптомы ринореи и заложенности носа, как правило, менее выраженные, чем в период сезонного весеннего обострения. Аллергический ринит является результатом реакции гиперчувствительности I типа, при которой воздействие аллергенов на восприимчивые индивидуумы приводит к сенсibilизации путем производства конкретных IgE, направленных против внешних белков. Распространенность аллергического ринита у взрослых, по данным различных авторов, от 10 до 30%, в то время как несколько исследований оценивали распространенность аллергического ринита у детей до 40% [2]. Такая высокая распространенность характерна для сезонного аллергического ринита, процент встречаемости кругло-

годового аллергического ринита ниже и составляет до 13% [3]. Аллергический ринит считается преимущественно заболеванием молодого возраста [4], однако данное заболевание встречается и среди пожилых людей [1]. Фактически аллергический ринит наблюдается у 10,7% лиц в возрасте от 45 до 64 лет, у 7,8% в возрасте от 65 до 75 лет и у 5,4% пациентов старше 75 лет [5].

Распространенность аллергического ринита у взрослых, по данным различных авторов, от 10 до 30%, в то время как несколько исследований оценивали распространенность аллергического ринита у детей до 40%

При контакте аллергена со слизистой оболочкой полости носа запускается каскад реакций. Ранняя фаза аллергической реакции сопровождается интенсивной экссудацией плазмы – выходом через стенки сосудов в межклеточное пространство жидкости, содержащей белки, а также значительное количество биологически активных веществ. Именно с экссудацией плазмы связаны два основных симптома аллергического ринита – ринорея и заложенность носа. Другие симптомы: жжение, чиханье и слезотечение – развиваются в результате вызванного гистамином раздражения нервных окончаний, расположенных в межэпителиальных соединениях. Поздняя (отсроченная) фаза аллергического ответа развивается через несколько часов после разрешения ранней фазы даже без повторного контакта с аллергеном. Ее выраженность сильно варьирует и не коррелирует с интенсивностью ранней фазы. Поздняя фаза аллергической реакции характеризуется вторичным повышением содержания провоспалительных медиаторов, а также увеличением количества эозинофилов и базофилов в собственном слое слизистой оболочки. Т-лимфоциты участвуют в заключительной фазе аллергического ответа, т. к. для их накопления в ткани требуется довольно продолжительный интервал времени. Для активации Т-лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антиген-презентирующими клетками, роль которых выполняют дендритные клетки Лангерганса. Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных аллергическим ринитом выражается в повышенной чувствительности к разнообразным раздражающим воздействиям (триггерам). В ее основе могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, снижение порога рефлекторных реакций, а также сосудистые и микроциркуляторные изменения [6]. При аллергическом рините наблюдается ненормальное распределение холинергических и адренергических рецепторов: умеренно увеличивается плотность α -адренорецепторов, уменьшается число β -адренорецепторов и мускариновых рецепторов. Известно, что слизистая оболочка полости носа реагирует не только на специфический аллерген, но и на неспецифические нейромедиаторы, раздражители и физические стимулы [7]. Изменение

распределения вегетативных нервных рецепторов может приводить к появлению гиперреактивности слизистой оболочки полости носа.

Вазомоторные риниты, в основе которых лежит дисбаланс автономной нервной системы с нарушением нейровегетативной регуляции тонуса сосудов, нередко проявляются периодическими или многолетними симптомами ринореи. Вазомоторные риниты могут возникать в результате грубого нарушения анатомии перегородки носа, гипертрофии носовых раковин и т. д. Гипотиреоз – еще одна причина ринореи, поэтому лица с хронической ринореей должны быть обследованы на предмет заболеваний щитовидной железы. В понятие «вазомоторный ринит» входит и ринит, возникший в результате профессиональной деятельности, так называемый профессиональный ринит. Профессиональный ринит характеризуется прерывистыми или стойкими симптомами (заложенность носа, чиханье, ринорея, зуд) и является вторичным по отношению к условиям конкретной рабочей среды. Несмотря на отнесение профессионального ринита в группу вазомоторных ринитов, его происхождение может носить как аллергический, так и неаллергический характер. IgE-опосредованное воспаление возникает в результате воздействия высокомолекулярных агентов, таких как гликопротеиды растительного и животного происхождения, соли платины и реактивные красители. Не IgE-опосредованное воспаление вызвано воздействием низкомолекулярных агентов, таких как древесина, персульфатные соли и изоцианаты. Частота встречаемости профессионального ринита не была исследована, хотя известно, что работники пищевой промышленности, пекари, ветеринары, фермеры подвергаются высокому риску.

Еще одной формой вазомоторного ринита является пищевой ринит. Когда у человека появляется насморк после употребления определенных продуктов, особенно острой пищи, то эту форму ринита называют пищевой, при этом реакция не связана с развитием аллергии. Пищевой ринит характеризуется водянистыми, односторонними или билатеральными выделениями из носа, возникающими после приема твердых или жидких продуктов, чаще всего горячих и пряных. Он не связан с заложенностью носа, чиханьем, зудом или лицевой болью.

При аллергическом рините наблюдается ненормальное распределение холинергических и адренергических рецепторов: умеренно увеличивается плотность α -адренорецепторов, уменьшается число β -адренорецепторов и мускариновых рецепторов

Иммуногистологические и фармакологические наблюдения свидетельствуют о том, что это заболевание, скорее всего, вызвано стимуляцией сенсорных нервных окончаний тройничного нерва, расположенных в верхних дыхательных путях. Существуют различные типы пищевых ринитов, в т. ч. связанные с возрастом, посттравматиче-

ские и постхирургические. Это также может быть связано с нейропатией черепных нервов. Первым вариантом лечения является предотвращение причастных продуктов, но это редко бывает достаточно. Было показано, что интраназальное местное введение антихолинэргических средств является эффективным в лечении пищевого ринита [8].

При анализе причин, которые могут вызывать ринорею, следует учитывать возможное наличие у пациентов носовых полипов, инородных тел в полости носа и околоносовых пазухах, злокачественных новообразований, саркоидоза, гранулематоза Вегенера и истечение цереброспинальной жидкости

Признается участие вегетативной нервной системы в патогенезе вазомоторного ринита. Число м-холинорецепторов в слизистой оболочке полости носа у пациентов с вазомоторным ринитом увеличено и соотносится со степенью гиперсекреции и частотой заложенности носа. Не выявлено взаимосвязи числа м-холинорецепторов с частотой чиханья. Увеличение α 1-адренорецепторов соотносится со степенью набухания слизистой полости носа [9].

При анализе других причин, которые могут вызывать ринорею, следует учитывать возможное наличие у пациентов носовых полипов, инородных тел в полости носа и околоносовых пазухах, злокачественных новообразований, саркоидоза, гранулематоза Вегенера и истечение цереброспинальной жидкости [10]. При болезни Вегенера выявлено, что 81% пациентов имели ринорею до постановки основного диагноза [11].

Нарушение барьеров между носовой полостью и передней или средней черепной ямками может привести к сбросу цереброспинальной жидкости в полость носа. У взрослого пациента истечение цереброспинальной жидкости классифицируется на две категории: спонтанное и вторичное по отношению к подозреваемому или известному дефекту основания черепа. Вторичное истечение цереброспинальной жидкости возникает в результате травм, ятрогенных воздействий и опухолевых поражений [12]. Первичное спонтанное истечение цереброспинальной жидкости чаще наблюдается у женщин, страдающих ожирением и/или синдромом обструктивного апноэ сна. Вторичное истечение цереброспинальной жидкости обычно начинается через 48 ч после травмы, но в некоторых случаях может задерживаться на месяцы или даже годы [13].

Соматическая патология, требующая использования некоторых лекарственных средств, неблагоприятно влияющих на функцию носа, может быть причиной ринореи. Нестероидные противовоспалительные препараты, антигипертензивные препараты или препараты для лечения эректильной дисфункции в ряде случаев вызывают ринорею [14]. Медикаментозный ринит может быть ответственным за большинство случаев ринореи, особенно у

пожилых людей. Это может быть вызвано несколькими лекарствами, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты альфа-рецепторов, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-5, фентоламин, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты. При длительном применении топических назальных деконгестантов возможно развитие местных побочных эффектов: синдрома «рикошета» и развитие медикаментозного ринита.

Причины возникновения ринореи у пожилых людей могут быть аналогичными причинам в других возрастных группах. Однако «связанные с возрастом» изменения, рассматриваемые как «физиологические», могут быть основной причиной ринореи. У пожилых людей имеется тенденция к холинергической гиперактивности и возможны структурные изменения в анатомии полости носа и околоносовых пазух. Мукоцилиарная система снижает свою функциональную активность в пожилом возрасте из-за снижения содержания воды в толще слизистой оболочки и бокаловидных клетках, что может вызвать ринорею в этой группе больных [15].

Пациент при обращении к врачу с симптомами ринореи хочет понять причину болезни, получить облегчение симптомов и предположить длительность заболевания. Уточнение причины ринореи может потребовать дообследования и тщательного сбора анамнеза о профвредностях, о принимаемых лекарственных препаратах и т. д. В ожидании получения лабораторных данных и уточнения причины заболевания пациенты должны получать симптоматическое лечение.

Как правило, ринорея не является единственным симптомом у пациента и сопровождается наличием заложенности носа и затруднением носового дыхания. В этом случае большинство врачей назначают и сами пациенты используют назальные деконгестанты. Это происходит потому, что назальные деконгестанты оказывают быструю эффективность, удобны для использования и их можно купить без рецепта. Самолечение и отсутствие информации о назальных деконгестантах может приводить к негативным последствиям данной терапии, несмотря на неоспоримую ее эффективность при определенной патологии.

Практически все назальные деконгестанты являются адреномиметиками и различаются чувствительностью к определенным видам адренорецепторов, производят вазоконстрикцию путем стимуляции через эндогенное высвобождение норадреналина, который действует на α -рецепторы

Практически все назальные деконгестанты являются адреномиметиками и различаются чувствительностью к определенным видам адренорецепторов, производят вазоконстрикцию путем стимуляции через эндогенное высвобождение норадреналина, который действует на α -рецепторы.

Таблица. Влияние деконгестантов на адренергические рецепторы

Тип адренорецепторов	Препарат
$\alpha 1$ -адренорецептор	Фенилэфрин
$\alpha 2$ -адренорецептор	Оксиметазолин Ксилометазолин Нафазолин
$\alpha 1$ -адренорецептор и $\alpha 2$ -адренорецептор	Эфедрин Псевдоэфедрин Фенилпропаноламин

В слизистой оболочке полости носа распространены $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторы. Стимуляция $\alpha 1$ -адренорецепторов приводит к сужению венозных и – в меньшей степени – артериальных сосудов, поэтому для $\alpha 1$ -адреномиметиков характерен умеренный сосудосуживающий эффект, что позволяет препараты этой группы использовать для перорального применения. Главным представителем $\alpha 1$ -адреномиметиков является фенилэфрин (табл.). Действие на $\alpha 2$ -адренорецепторы, раздражение которых приводит к сужению в основном артериальных сосудов, обеспечивает более выраженный и длительный вазоконстрикторный эффект, в т. ч. и вследствие длительного сохранения препаратов в полости носа в результате вызванного ими уменьшения кровотока в слизистой оболочке. Оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин являются $\alpha 2$ -адреномиметиками [16].

В настоящее время на рынке присутствует большой спектр комбинированных интраназальных препаратов,

т. к. существует необходимость расширять и усиливать положительные эффекты лекарственных средств для облегчения не только заложенности носа, но и других симптомов ринита.

Комбинированный препарат Виброцил в своем составе содержит фенилэфрин и диметиндена малеат. Фенилэфрин обладает мягким вазоконстрикторным эффектом. Фенилэфрин оказывает более мягкий эффект по сравнению с другими топическими деконгестантами, но при этом не вызывает значительного снижения кровотока в слизистой оболочке носовой полости и реже провоцирует развитие «синдрома рикошета», что позволяет его рекомендовать детям в возрасте с 1 года. Диметиндена малеат оказывает влияние (блокирует работу) на H1-гистаминовые рецепторы, обладает антибрадикининовым и слабым м-холинолитическим эффектом.

Препарат Виброцил, помимо прямого сосудосуживающего действия, снижает выработку медиаторов воспаления за счет добавления диметиндена малеата, что приводит к более стойкому и длительному уменьшению отека в полости носа

Средство устраняет неприятные симптомы и выраженность аллергической реакции, снижает проницаемость капилляров, устраняет зуд. Также диметиндена малеат предотвращает аллергические реакции немедленного типа за счет снижения интенсивности выработки новых порций гистамина.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ciftci Z, Catli T, Hanci D, Cingi C, Erdogan G. Rhinorrhoea in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015 Oct, 272(10): 2587-92. doi: 10.1007/s00405-014-3182-4.
2. Dona-Kyu Kim et al. Treatment of allergic rhinitis is associated with improved attention performance in children the allergic rhinitis cohort study for kids (ARCO-kids). *PLOS ONE*, 2014, 9(Issue 10): e109145.
3. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma*, 2010, Proc. 31: 365-369.
4. Zancocchi M, Ponzetto M, Spada S, Risso R, Aimar T, Maero B, Giona E, Fabris F. Sleep disorders in the aged. *Minerva Med*, 1999, 90(11-12): 421-427.
5. Mahmoudi M. Prevalence of allergic diseases in children, adults, and the elderly. In: Shanahan J, Naglieri C (eds) *Asthma and allergy: practical diagnosis and management*, 1st edn. McGraw-Hill Professional, New York, 2008: 18-20.
6. Аллергический риноконъюнктивит (клинические рекомендации). Под ред. Лопатина А.С. М.: Практическая медицина, 2015, 96 с.
7. Колесникова О.М. Роль вазомоторной формы дисфункции эндотелия в патогенезе вазомоторного и аллергического ринитов: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет», 2008.
8. Jovancevic L, Georgalas C, Savovic S, Janjevic D. Gustatory rhinitis. *Rhinology*, 2010, 48(1): 7-10.
9. Nakaya M, Kondo K, Kaga K. Immunohistochemical study of m1-m5 muscarinic receptors and nNOS in human inferior turbinate mucosa. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, 2007, 559(12): 103-107.
10. Карпищенко С.А., Станчева О.А., Шумейко В.К. Особенности диагностики ретикулярных кист верхнечелюстных пазух. *Folia Otorhinolaryngologica*, 2017, 23(2): 27-33.
11. Llompарт X, Aumai 'tre O, Ke 'me 'ny JL, Mom T, Gilain L. Early otorhinolaryngological manifestations of Wegener's granulomatosis. Analysis of 21 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2002, 119(6): 330-336.
12. Lobo BC, Baumanis MM, Nelson RF. Surgical repair of spontaneous cerebrospinal fluid (CSF) leaks: A systematic review. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*, 2017 Apr 7, 2(5): 215-224.
13. McKusick KA. The diagnosis of traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea. *J Nucl Med*, 1977, 18(12): 1234-1235.
14. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(2 Suppl): S1-S84.
15. Bang BG, Mukheeyee AL, Bang F. Human nasal mucus flow rates. *Johns Hopkins Med J*, 1967, 121: 38-45.
16. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Плюсы и минусы назальных деконгестантов. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2016, 3: 31-36.

ОСТРЫЙ БРОНХИТ:

БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ АНТИБИОТИКАМ ПРИ ВЫБОРЕ ЛЕЧЕНИЯ?

Статья посвящена особенностям ведения пациентов с острым бронхитом. Приводятся данные по этиологическим причинам развития и основным клиническим проявлениям некоторых отдельных вариантов течения. Обсуждается проблема назначения антибактериальных препаратов при этом заболевании: обоснованность, основные показания и противопоказания, группы риска по развитию осложнений. Акцент делается на использовании в практике макролидного антибиотика азитромицин (Азитрал 500 мг). Приводятся клинические примеры реальных пациентов.

Ключевые слова: острый бронхит, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, азитромицин.

G.L. IGNATOVA, MD, Prof., V.N. ANTONOV, PhD in medicine

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk

ACUTE BRONCHITIS: TO USE OR NOT TO USE ANTIBIOTICS WHEN CHOOSING THE THERAPY?

The article is devoted to the peculiarities of managing patients with acute bronchitis. It provides data on the etiological causes of development and the main clinical manifestations of some individual disease courses. The discussion of issue of prescribing antibacterial drugs for the treatment of this disease includes feasibility, basic indications and contraindications, risk markers for the development of complications. The emphasis is made on the practical use of azithromycin macrolide antibiotic (Azitral 500 mg). Clinical cases of real patients are provided.

Keywords: acute bronchitis, antibiotic therapy, antibiotic resistance, azithromycin.

Актуальность рассмотрения проблемы ведения пациентов с диагнозом «острый бронхит» (ОБ) не уменьшается год от года. Как в зарубежных, так и в отечественных публикациях прослеживается определенная динамика изменения или корректировка подходов к пониманию нозологии и к отношению к медикаментозной терапии [1–5]. Если на рубеже 2000-х ОБ рассматривался как безусловный итог инфекционного воспаления верхних дыхательных путей [1], то в последние годы превалирует концепция транзиторной бронхиальной гиперреактивности как основного механизма кашлевого синдрома при ОБ [4, 5]. ОБ, как правило, имеет вирусную природу (85–95%), именно это и определяет тактику ведения пациентов [4, 5]. Причиной заболевания могут быть вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторный синцитиальный вирус, коронавирус, аденовирус, риновирусы [4]. Главным камнем преткновения и самой обсуждаемой проблемой является отношение к назначению или неназначению антибактериальной терапии (АБТ) [2–5]. Общеизвестным является то, что АБТ имеет обоснование только при доказанном бактериальном возбудителе воспаления, чаще всего это *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*) и возбудитель коклюша *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*). Распространенность микоплазменных бронхитов резко возрастает во время эпидемических вспышек, повторяющихся каждые 4–5 лет. Этот возбудитель чаще вызывает заболевания у молодых людей, клиническая картина обычно включает лихорадку, фарингит, миалгии, астению и внегочечные осложнения [1]. Хламидийные бронхиты стали известны сравнительно недавно. Клиническая картина этой инфекции, кроме проявлений собственно ОБ, включает фарингит и ларингит. Обычными признаками являются осиплость голоса, субфебрилитет и постоянный

кашель, который часто остается сухим, а отделяемая мокрота обычно слизистая и не бывает гнойной [1]. Нет доказательной базы по влиянию *S. pneumoniae* и *H. influenzae* на развитие ОБ как основных бактериальных агентов при обострении хронического бронхита (ХБ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [6]. Таким образом, основную группу возбудителей составляют т. н. атипичные микроорганизмы, имеющие особенности жизненного цикла и клинических проявлений при инвазии. Все они – внутриклеточные микроорганизмы и практически не определяются обычными (типичными) методами микробиологической диагностики [2–5]. Несмотря на кажущуюся относительно невысокую распространенность бактериального воспаления, не более 10%, именно эти пациенты как раз и являются «проблемными», особенно при амбулаторном ведении. Согласно рекомендациям Английского национального института клинического мастерства (National Institute for Clinical Excellence – NICE, 2008), у пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей вирусно-бактериальной этиологии основными показаниями для эмпирического назначения антибактериальных препаратов могут явиться: 1. Тяжелое субъективное состояние пациента или тяжелое течение заболевания, серьезно лимитирующее активность пациента. 2. Симптомы и клинические признаки, не позволяющие исключить серьезную инфекцию нижних дыхательных путей или осложненное течение инфекции. 3. Тяжелая сопутствующая патология. 4. Пациенты старше 65 лет, особенно на фоне сахарного диабета, застойной сердечной недостаточности и применения глюкокортикостероидов. 5. Через 5–7 дней от начала заболевания в случае сохранения или усугубления симптоматики на фоне адекватной симптоматической терапии [7]. Таким образом, для особых групп пациентов и в определенных клинических ситуаци-

ях речь о неназначении антибактериальной терапии не идет, или отсроченное назначение антибиотиков сопряжено с высоким риском осложненного течения заболевания либо хронизации процесса.

Терапевтическая тактика ведения пациента с ОБ на современном этапе может выглядеть следующим образом. При предполагаемой вирусной этиологии назначаются противовирусные препараты, предпочтительно занамивир, осельтамивир, то есть имеющие достаточную доказательную базу [5]. Вторыми по значимости являются деконгестанты и муколитики, т. к. в генезе поражения слизистой оболочки бронхов превалирует воспалительный ответ и гиперпродукция мокроты, даже если пациент не предъявляет жалоб на продуктивный кашель. Основными представителями являются препараты ацетилцистеина, карбоцистеина, эрдостеина, причем последний наиболее предпочтителен в плане безопасности и удобства применения [8, 9]. При наличии доказанной или предполагаемой бронхиальной обструкции или гиперреактивности показано назначение бронхолитической терапии. Основными лекарственными средствами, применяющимися для лечения бронхообструкции, являются ингаляционные β_2 -адреномиметики и антихолинергические средства, воздействующие на все компоненты развития бронхообструктивного синдрома. β_2 -адреномиметики, связываясь с β_2 -адренорецепторами, приводят к расслаблению гладких мышц, улучшению мукоцилиарного клиренса, уменьшению сосудистой проницаемости [10]. Назначение этой группы препаратов приводит к уменьшению бронхоспазма, снижению количества секрета, уменьшению отека. Применение антихолинергических средств блокирует действие ацетилхолина на М-холинергические рецепторы, что приводит к снижению рефлекторного бронхоспазма, уменьшению гиперсекреции [10]. Учитывая влияние на различные механизмы развития БОС, одновременное применение бронхолитиков этих групп может повысить эффективность терапии ОБ.

Показаниями для назначения антибиотиков служат: 1) длительность лихорадки (более 5 дней); 2) тахикардия (более 100 уд/мин); 3) одышка (более 24/мин); 4) локальные влажные хрипы; 5) пожилой и старческий возраст; 6) подозрение на коклюш [5]. Согласно современным представлениям о рациональной антибиотикотерапии у пациентов с острыми инфекциями нижних дыхательных путей, основными классами являются прежде всего защищенные пенициллины, и в первую очередь комбинация «амоксциллин – клавулановая кислота», или макролидные антибиотики [7]. Применение пенициллинов ограничено растущей резистентностью в связи с возросшим интересом к этой группе при различных видах патологии, к примеру, в гастроэнтерологии при терапии язвенной болезни, а также бесконтрольным приобретением антибиотиков в аптечных сетях. Кроме того, учитывая тот факт, что при ОБ превалируют внутриклеточные микроорганизмы, то это сводит к нулю эффективность антибиотиков первого ряда – пенициллинов [7].

Исходя из этого особый интерес имеют представители группы макролидов, и в частности азитромицин. Азитромицин известен как химическое соединение с 1980 г. и с

1988-го применяется в широкой терапевтической практике в Европе, с 1994-го – в США [11]. За это время интерес к данному препарату не только не пропал, а наоборот, с каждым годом обнаруживаются новые механизмы действия и расширяются области его применения. Препарат относится к группе 15-членных макролидов, создавая отдельный класс – азалиды. Основой механизма действия является способность связываться с 50S-субъединицей рибосом, угнетая при этом пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляя биосинтез белка, замедляя рост и размножение бактерий, при высоких концентрациях возможен бактерицидный эффект [12]. Азитромицин относится к антибактериальным препаратам с концентрационно-зависимой активностью. Целью режима дозирования в этом случае является достижение максимально переносимой концентрации, т. к. гибель микроорганизмов коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде. Предиктором клинической эффективности азитромицина является отношение площади под фармакокинетической кривой к величине минимально подавляющей концентрации для данного возбудителя инфекции (AUC/МПК). При величине этого показателя $> 25-30$ наблюдается максимальный эффект, а эрадикация возбудителя достигается более чем в 80% случаев [13]. Спектр действия широкий и включает грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки групп C, F, G, *Streptococcus viridans*), кроме устойчивых к эритромицину, и грамотрицательные (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*) бактерии, хламидии (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*), микобактерии (*Mycobacteria avium* complex), микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*) [12]. Такой спектр антимикробной активности ставит азитромицин в один ряд с другими антибиотиками первого ряда для эмпирической терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

По данным большого числа как экспериментальных, так и клинических исследований, макролиды, особенно азитромицин, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукоурегирующим действием [11, 13]. Препарат проникает внутрь макрофагов, полиморфно-ядерных гранулоцитов, в больших количествах накапливается в фагоцитах и фибробластах. Вместе с ними он транспортируется в очаг воспаления, накапливаясь там в большом количестве. Азитромицин оказывает двухфазное действие, проявляющееся в первой фазе стимуляцией дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва и во второй – после достижения эрадикации возбудителей – уменьшением продукции интерлейкина-8 и стимуляцией апоптоза нейтрофилов, что сопровождается уменьшением выраженности реакции воспаления. Азитромицин снижает бронхиальную секрецию вследствие блокады транспортных каналов для атомов хлора и молекул воды, угнетает продукцию провоспалительных цитокинов. В ряде исследований показано отсроченное влияние азитромицина на иммунную систему и воспаление. Так, спустя 28

дней после приема последней дозы концентрация хемокинов и интерлейкина-8 в сыворотке крови была снижена, при этом имело место усиление апоптоза нейтрофилов [13]. В ряде исследований показана особая тропность азитромицина к легочной ткани, высокая способность проникновения в бронхоальвеолярный секрет [12]. Все это обуславливает выбор в пользу азитромицина при выборе у пациентов с инфекциями трахеобронхиального дерева и нижних дыхательных путей.

Еще одним аспектом, характерным для амбулаторной практики лечения внебольничных инфекций нижних дыхательных путей и обуславливающим значительное число случаев неэффективности терапии, является низкий комплаенс пациентов. Более 50% пациентов отказываются от приема препаратов при появлении первых признаков улучшения состояния, около 3% вовсе не следуют рекомендациям врача [5]. Принимая во внимание этот факт, при амбулаторном ведении пациента с респираторной инфекцией целесообразно назначение антибиотиков с оптимальными фармакологическими характеристиками: кратность приема 1–2 раза в сутки, короткие курсы назначения, высокий профиль безопасности, обеспечивающими высокий комплаенс и, соответственно, прогнозируемую эффективность терапии [5]. Назначение азитромицина полностью соответствует данным положениям. Минимальный курс составляет 3 дня терапии при однократном приеме. Применение более длительными курсами (до 5 дней) обусловлено только тяжелым течением или наличием выраженных осложнений [12].

Клинический пример №1.

Пациент Р.К.П., 34 года, обратился в городской пульмонологический центр г. Челябинска с жалобами на остро появившийся кашель с гнойной мокротой, повышение температуры тела до 38,1 °С, общее недомогание, учащенное сердцебиение. Вышеизложенные жалобы появились после переохлаждения, лечился амбулаторно самостоятельно жаропонижающими. Продолжительность заболевания около 2 недель. При осмотре: нормостенического телосложения, кожные покровы физиологической окраски, повышенной влажности. Грудная клетка обычной формы. Аускультативно везикулярное дыхание, сухие и влажные хрипы, зон ослабленного дыхания не выслушивается. Перкуторно зон притупления легочного звука не определяется. Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, признаков инфильтрации легочной ткани не обнаружено. Частота дыхания до 20–22/мин, ЧСС – 92/мин, артериальное давление – 124/92 мм рт. ст. ФВД: ОФВ₁ – 92%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 82%, признаков бронхиальной обструкции нет. SatO₂ – 96%. Температура тела – 37,8 °С. По результатам анамнеза заболевания, жалоб, данных объективного исследования и дополнительных методов обследования был выставлен диагноз «Острый гнойный бактериальный бронхит, ДН 0». С учетом анамнеза жизни и продолжительности заболевания и кашлевого анамнеза, наличия признаков интоксикации, возраста пациента решено назначить следующую терапию: азитромицин 500 мг (Азитрал 500 мг) 1 раз в день, продолжительность 3 дня;

ацетилцистеин 600 мг по 1 таблетке утром; ацетилсалициловая кислота 500 мг при повышении температуры выше 38 °С; обильное питье. Контрольный осмотр через 3 дня. Пациент отмечает значительное улучшение общего самочувствия, уменьшение кашля, нормализацию температуры. Аускультативно влажные хрипы не выслушиваются, рассеянные сухие. ЧДД – 18/мин, ЧСС – 74/мин, АД – 120/80 мм рт. ст. Антибактериальная терапия отменена, прием ацетилцистеина продолжен. При контрольном визите пациент жалоб практически не предъявляет, кашля нет, температура тела 36,6 °С. Контрольная ФВД признаков бронхиальной обструкции не выявила. Аускультативно везикулярное дыхание по всем легочным полям. Пациент выписан к труду. Таким образом, вовремя назначенная оптимальная антибактериальная терапия препаратом азитромицин 500 мг (Азитрал 500 мг) в комбинации с муколитиком ацетилцистеин 600 мг позволила в кратчайшие сроки купировать признаки острого воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве, избежать осложнений и хронизации процесса.

Клинический пример №2.

Пациент Н.А.В., 57 лет, обратился в городской пульмонологический центр с жалобами на одышку в покое, появившуюся более 3 недель, после переохлаждения, кашель с гнойной мокротой, общее недомогание. Проходил лечение у участкового терапевта, получал амоксициллин в суточной дозе 1000 мг в течение 7 дней, без эффекта. Наблюдалось повышение температуры тела, особенно в вечерние и ночные часы, усиление одышки за период наблюдения, изменение количества и цвета мокроты. Был направлен для коррекции лечения. При осмотре: нормостенического телосложения, кожные покровы физиологической окраски, повышенной влажности. Грудная клетка обычной формы. Аускультативно дыхание жесткое, сухие и влажные хрипы, зон ослабленного дыхания не выслушивается. Перкуторно зон притупления легочного звука не определяется. Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, признаков инфильтрации легочной ткани не обнаружено. Частота дыхания до 22/мин, ЧСС – 110/мин, артериальное давление – 118/76 мм рт. ст. ФВД: ОФВ₁ – 76%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 66%. Проба с 400 мг Вентолина положительная, коэффициент бронхиальной дилатации 14%, ΔОФВ₁ = 250 мл, признаки легкой бронхиальной обструкции по обструктивному типу. SatO₂ – 95%. Температура тела – 37,3 °С. По результатам анамнеза заболевания, жалоб, данных объективного исследования и дополнительных методов обследования был выставлен диагноз «Острый бактериальный бронхит с обструкцией, ДН 0». С учетом анамнеза жизни и продолжительности заболевания и кашлевого анамнеза, наличия признаков интоксикации, возраста пациента решено назначить следующую терапию: азитромицин 500 мг (Азитрал 500 мг) 1 раз в день, продолжительность 3 дня; Беродуал 2,5 мл через небулайзер 2 раза в день, Эрдомед 300 мг по 1 капсуле 2 раза в день; ацетилсалициловая кислота 500 мг при повышении температуры выше 38 °С; обильное питье. Контрольный осмотр через 3 дня. Пациент отмечает значительное улучшение общего само-

чувствия, уменьшение кашля, нормализацию температуры. Аускультативно влажные хрипы не выслушиваются, рассеянные сухие. ЧДД – 18/мин, ЧСС – 70/мин, АД – 120/80 мм рт. ст. ФВД: ОФВ₁ – 86%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 76%. Проба с 400 мг Вентолина отрицательная, признаков бронхиальной обструкции не определяется. Азитромицин, Беродуал отменены, прием Эрдомеда 300 мг продолжен. При контрольном визите пациент жалуется практически не предъявляет, кашель нет, температура тела 36,6 °С. Контрольная ФВД признаков бронхиальной обструкции не выявила. Аускультативно везикулярное дыхание по всем легочным полям. Пациент выписан к труду. Наличие бронхиальной обструкции обусловило тяжесть состояния у пациента с острым бронхитом, и назначение комбинированного бронхолитика (β2-агонист + м-холинолитик) способствовало нормализации бронхиальной проходимости и элиминации воспалительного секрета.

Решение вопроса о назначении антибактериальной терапии у пациентов с острым бронхитом всегда должно быть взвешенным и оправданным. На первый план выходят стандартизованные схемы эмпирической терапии, а в идеале и знание этиологической причины заболевания, что в подавляющем количестве случаев нереально. Знание и владение подходами рациональной антибактериальной терапии значительно улучшает качество ведения пациентов с большинством респираторных заболеваний, позволяет в большинстве случаев уменьшить или полностью ликвидировать риск развития хронизации процесса и возможных осложнений. Использование в амбулаторной практике безопасного, с хорошим профилем чувствительности и резистентности, экономичного Азитрала 500 мг может значительно повысить качество ведения большинства пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Нониов В.Е. Острый бронхит и инфекции верхних дыхательных путей: антибактериальная терапия. *Consilium Medicum*, 2001, 08: 375-378.
2. Куценко М.А. Новиков Ю.К. Лечение острого бронхита. *РМЖ*, 2001, 3: 173.
3. Шмелев Е.И. Острый бронхит. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2004, 3: 3-7.
4. Синопальников А.И. Острый бронхит у взрослых. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2005, 3: 15-20.
5. Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Важные особенности лечения острого бронхита. *Практическая Пульмонология*, 2016, 2: 80-84.
6. Авдеев С.Н. Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*, 2003, 4: 182.
7. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафаловского, Т.В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016, 144 с.
8. Дворецкий Л.И. Место муколитиков в комплексной терапии больных хроническим бронхитом. *РМЖ*, 2007, 6: 450.
9. <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/174> (обращение 1.12.2017).
10. Зыков К.А., Агапова О.Ю. Короткодействующие бронхолитики в лечении острого бронхита. *РМЖ*, 2013, 29: 1505.
11. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2006, 8(1): 18-32.
12. Азитромицин – официальная инструкция по применению https://medi.ru/instrukciya/azitromitsin_5327/.
13. Прохорович Е.А. Азитромицин. От клинической фармакологии к клинической практике. *РМЖ*, 2006, 7: 567.

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ

АЗИТРАЛ

азитромицин, капсулы
250 мг №6
500 мг №3



- ✓ Эффективное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей
- ✓ Доказанная клиническая эффективность
- ✓ Высокий профиль безопасности

- Однократный прием
- Курс лечения 3 дня
- Доступная цена



Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Шрея Лайф Саенсиз»: Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



* Внутренние данные компании ООО «Шрея Лайф Саенсиз»
** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013
Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения

РЕКЛАМА

Per. уд.: ЛПС-001242 ПИ№014163/01

М.Л. ДЕРБЕНЕВА¹, к.м.н., А.Л. ГУСЕВА², к.м.н.¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлена эпидемиология, патогенез и классификация аллергического ринита. Обсуждаются возможности нефармакологических и фармакологических методов лечения этого заболевания, а также эффективность различных групп лекарственных препаратов для купирования симптомов аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит, топические кортикостероиды, флутиказона пропионат.

M.L. DERBENEVA¹, PhD in medicine, A.L. GUSEVA², PhD in medicine¹ Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow

ALLERGIC RHINITIS: EFFICIENT THERAPEUTIC OPPORTUNITIES

The article presents epidemiology, pathogenesis and classification of allergic rhinitis. The highlights of the article include non-pharmacological and pharmacological methods of treatment of this disease, and the efficacy of different groups of drugs for relief and management of allergic rhinitis symptoms.

Keywords: allergic rhinitis, topical corticosteroids, fluticasone propionate.

Аллергический ринит (АР) – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся приступами чиханья, ринореи, заложенности носа, часто сопровождающееся зудом в глазах, носу, першением в горле. К частым проявлениям АР также относятся постназальный синдром, кашель, раздражительность и быстрая утомляемость [1]. По последним данным, в США АР страдают 10–30% всего населения [1], а в Канаде – около 25% [2]. Распространенность этого заболевания в мире значительно увеличилась в последние годы, а его частота в общей популяции, по данным некоторых экспертов, достигает 40% [3]. В настоящее время АР рассматривается как часть общего системного воспалительного процесса, включающего также такие заболевания, как астма, риносинусит и аллергический конъюнктивит. При заболевании АР снижается качество жизни вследствие его влияния на сон и повседневную жизнь, включая учебу, работу, общение [4]. Значительная распространенность этого заболевания и его влияние на качество жизни способствовали выделению АР как одного из важнейших хронических заболеваний дыхательных путей, финансово-экономические потери от которого на государственном уровне превышают потери от диабета, ишемической болезни сердца и астмы [5].

Патогенез АР заключается в иммунологически обусловленной, IgE-зависимой воспалительной реакции слизистой оболочки носа на вдыхаемые аллергены, преимущественно на пыльцу растений, плесневые грибы и перхоть животных [1]. Аллергическая реакция при этом состоит из 2 фаз: ранней и поздней. Попадание аллергенов на слизистую носа ведет к их перекрестному связыванию с аллергическими иммуноглобулинами класса Е на тучных клетках и последующему высвобождению медиаторов воспаления (гистамина, простагландинов и лейкотриенов). Эти медиаторы запускают раннюю (острую) стадию аллергической реакции, развивающуюся в течение пары десят-

ков минут от начала воздействия аллергена. К клиническим симптомам ранней фазы относятся чиханье, зуд в носу, отек и заложенность носа, ринорея (прозрачное отделяемое из носа), зуд в глазах и слезотечение. Медиаторы воспаления привлекают в слизистую носа и активируют другие воспалительные клетки – эозинофилы, нейтрофилы и Т-лимфоциты, которые в свою очередь также высвобождают воспалительные медиаторы, запускающие позднюю стадию аллергического ответа [6]. Механизмы поздней фазы становятся основой хронического персистирующего воспаления слизистой носа, проявляющегося теми же симптомами, что и ранняя фаза, с доминированием заложенности носа вследствие выраженного отека слизистой оболочки. Симптомы поздней стадии проявляются через 6–12 ч после начального контакта с аллергеном и достигают максимума в период от 12 до 24 ч.

В настоящее время АР рассматривается как часть общего системного воспалительного процесса, включающего также такие заболевания, как астма, риносинусит и аллергический конъюнктивит

Характерный для АР феномен «прайм-фазы», который заключается в повышении специфической назальной реактивности слизистой, патогенетически связан именно с поздней фазой. Прайм-феномен заключается в том, что в последующем повторные воздействия даже меньших концентраций аллергена приводят к более выраженным клиническим симптомам. Вследствие такой повышенной чувствительности слизистой, которая может сохраняться в течение нескольких дней, нередко возникает перекрестная реактивность к другим аллергенам, и симптомы могут проявляться при отсутствии контакта с начальным аллергеном [7].

Классификация. Различают две формы АР: сезонный (интермиттирующий) и круглогодичный (персистирующий). При сезонном АР симптомы, как правило, ярко выражены и четко связаны с воздействием сезонных аллергенов, таких как пыльца деревьев, злаковых и сорных трав, споры грибов. Длительность «сезона» может различаться в зависимости от географического положения и климата местности, а также от спектра аллергенов, к которым у пациента имеется сенсibilизация. Симптомы при сезонном АР наблюдаются у пациента меньше 4 дней в неделю или на протяжении менее 4 нед. в году [3]. Круглогодичный ринит вызывают несезонные аллергены клещей домашней пыли, эпидермальные аллергены животных и птиц, плесневых грибов. При этой форме АР пациент отмечает наличие симптоматики в среднем в 75% всех дней в году, или же отмечается наличие симптоматики более 4 дней в неделю или больше 4 нед. подряд. При такой клинической картине АР нужно дифференцировать с синуситом, другими респираторными заболеваниями и ринитами [3, 8].

Классификация АР по частоте возникновения симптомов и их выраженности представлена в *таблице 1*.

Лечение. Предложено много способов лечения АР, среди которых есть как нефармакологические методы, так и различные варианты фармакотерапии. Цель лечения – уменьшить или элиминировать симптомы заболевания, а также предупредить последующие обострения и возможные осложнения. Эффективная и адекватно назначенная терапия должна сопровождаться минимальными побочными реакциями, а главное, дать возможность пациенту вести обычный образ жизни, неотягощенный симптомами АР.

Три основных подхода к лечению АР включают устранение контакта пациента с аллергеном, фармакотерапию и иммунотерапию.

Нефармакологические методы (устранение контакта с аллергеном) могут уменьшить или устранить симптоматику АР. Элиминация аллергена применима в тех случаях, когда аллергены выявлены либо самим пациентом, либо в ходе диагностики с использованием тест-систем. При этом сам пациент должен предпринимать активные действия для уменьшения или исключения контакта с выявленными аллергенами. Мотивация пациента к такой стратегии поведения должна проводиться, даже если назначается фармакотерапия, т. к. это позволяет сократить

необходимые для контроля над симптомами дозы принимаемых пациентом лекарств.

При назначении лекарственных средств при АР надо учитывать их эффективность, переносимость, стоимость и предпочтения пациента. В основном используется путь введения лекарств через рот или интраназально. Фармакотерапия должна быть ступенчатой, базироваться на особенностях течения и тяжести заболевания. Используются следующие основные группы лекарственных средств: антигистаминные препараты, кортикостероиды, деконгестанты, антагонисты лейкотриенов и М-холиноблокаторы. Иммунотерапия используется в тех случаях, если у пациента неэффективна фармакотерапия. Чаще всего назначаются интраназальные глюкокортикостероиды, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов и антагонисты лейкотриенов, т. к. эффективность этих препаратов была доказана в исследованиях как при сезонном, так и при круглогодичном АР [9–11].

К клиническим симптомам ранней фазы относятся чиханье, зуд в носу, отек и заложенность носа, ринорея (прозрачное отделяемое из носа), зуд в глазах и слезотечение. Механизмы поздней фазы становятся основой хронического персистирующего воспаления слизистой носа, проявляющегося теми же симптомами, что и ранняя фаза

При среднетяжелых и тяжелых формах АР в первую очередь назначаются интраназальные глюкокортикостероиды. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикостероиды местно воздействуют практически на все звенья патогенеза АР в слизистой полости носа, уменьшая высвобождение воспалительных медиаторов и цитокинов. Препараты эффективны как при постоянном использовании, так и при использовании от случая к случаю при возникновении симптомов АР. Наибольший контроль над симптомами достигается при регулярном использовании, т. к. терапевтический эффект в среднем наблюдается через 7–12 ч после первого применения и достигает максимума в течение 2 нед. [12]. Местные побочные эффекты в виде кровотечения и сухости носа регистрируются крайне редко и чаще всего связаны с неправильной техникой

Таблица 1. Классификация АР [1]

Форма АР по частоте возникновения симптомов	Сезонный (интермиттирующий) менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в году	Круглогодичный (персистирующий) более 4 дней в неделю или более 4 нед. в году
Тяжесть АР	Легкий • нормальный сон • отсутствие влияния на повседневную активность • симптомы не мешают работе или учебе • отсутствие мучительных симптомов	Среднетяжелый/тяжелый (наличие хотя бы одного из следующих симптомов) • нарушение сна • нарушение повседневной активности • симптомы мешают работе или учебе • наличие мучительных симптомов

введения препарата [13]. Возникновение системных побочных эффектов глюкокортикостероидов (подавление функции коры надпочечников, остеопения, офтальмологические нарушения и др.), которое беспокоит пациентов больше всего, практически не наблюдается при применении интраназальных форм из-за их крайне низкой биодоступности в отличие даже от ингаляционных и пероральных форм.

Эффективная и адекватно назначенная терапия должна сопровождаться минимальными побочными реакциями, а главное, дать возможность пациенту вести обычный образ жизни, не отягощенный симптомами АР

Примером топического глюкокортикостероида для лечения АР является Фликсоназе, представляющий собой назальный дозированный спрей, в состав которого входит флутиказона пропионат. Особенностью этого действующего вещества является высокая липофильность, благодаря которой препарат лучше проникает в ткани, обладает большим объемом распределения в них, а также возможностью создавать в тканях резервуар, из которого медленно высвобождается активное вещество, обуславливая значительно более длительный период полувыведения из организма [14, 15]. Противоаллергический эффект Фликсоназе замечен уже через 2–4 ч после первого применения. Терапевтический эффект проявляется не только уменьшением чиханья, зуда в носу, ринореи, заложенности носа и неприятных ощущений в области придаточных пазух, но и облегчением глазных проявлений АР. Уменьшение выраженности симптомов (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 ч после однократного применения спрея в дозе 200 мкг. Желательно вводить Фликсоназе в утренние часы. В течение первой недели применения рекомендована дозировка – 2 дозы (100 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки, используется у взрослых и детей старше 12 лет. Общая суточная доза 200 мкг. Со второй недели можно уменьшить дозировку до 1 впрыскивания (50 мкг) в каждую ноздрю 1 раз в день. Максимально допустимая доза Фликсоназе в сутки – 200 мкг (не более 2 впрыскиваний в каждую ноздрю). Для пациентов преклонного возраста изменение дозировки препарата не требуется. В педиатрической практике используют препарат с 4 лет – по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки. Не следует превышать рекомендованной дозы (100 мкг/сут).

Антагонисты H1-гистаминовых рецепторов являются конкурентными или неконкурентными блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, блокируя воздействие гистамина на гладкую мускулатуру, значительно уменьшают проницаемость капилляров и раздражение чувствительных нервных окончаний, оказывая влияние в первую очередь на такие симптомы АР, как чиханье, зуд в носу и глазах, слезотечение. В меньшей степени антигистамины подавляют ринорею и уменьшают отек слизистой носа,

поэтому чаще всего требуется добавление в терапевтическую схему топических стероидов. Недостатком антигистаминных препаратов первого поколения является их способность легко проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать седативный эффект, а также сопутствующее антихолинергическое действие (нарушение зрения, сухость слизистых оболочек). У антигистаминных препаратов второго поколения антихолинергические эффекты и побочные воздействия на ЦНС практически отсутствуют. Значительным преимуществом антигистаминов второго поколения является быстрое развитие терапевтического эффекта в течение 1–2 ч и кратность приема 1 раз в день.

Пероральные и интраназальные деконгестанты вызывают вазоконстрикцию и тем самым уменьшают воспаление и отек в носу. Применение пероральных деконгестантов значительно ограничено из-за частых побочных эффектов в виде бессонницы, снижения аппетита, повышения артериального давления и тахикардии [16]. При интраназальном применении деконгестантов возможно развитие жжения и значительной сухости в носу, а также при применении больше 3 дней велик риск развития медикаментозного ринита. Несмотря на то что деконгестанты могут обеспечить быстрое уменьшение заложенности носа, они практически не влияют на остальные симптомы АР (чиханье, ринорею), а их применение ограничено несколькими днями из-за высокого риска развития побочных эффектов.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикостероиды местно воздействуют практически на все звенья патогенеза АР в слизистой полости носа, уменьшая высвобождение воспалительных медиаторов и цитокинов

М-холиноблокаторы в первую очередь уменьшают ринорею, мало влияя на другие симптомы. В связи с этим эта группа препаратов в основном используется как дополнение к уже назначенной терапии у тех пациентов, у которых ринорея плохо купируется антигистаминными препаратами или топическими стероидами. Чаще всего используется интраназальный путь введения для уменьшения абсорбции препарата и минимизации системных антихолинергических эффектов.

Применяемая при АР фармакотерапия направлена на купирование симптомов заболевания, в то время как специфическая иммунотерапия имеет потенциал в лечении от него. В долгосрочной перспективе иммунотерапия уменьшает выраженность симптомов АР и потребность в приеме лекарственных средств при обострении. В основном этот метод лечения используется при тяжелых формах АР и заключается в повторных подкожных инъекциях пациенту аллергенов. Лечение проводится под контролем врача, а пациент остается под наблюдением в течение 30–60 мин после инъекции. Альтернативой подкожному введению аллергенов является

Таблица 2. Основные принципы эффективной терапии АР [17]

Классификация АР	Принципы лечения
Сезонный, легкий	Элиминация аллергена Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов Интраназальные кортикостероиды
Сезонный, среднетяжелый Сезонный, тяжелый Круглогодичный, легкий	Элиминация аллергена Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов Интраназальные кортикостероиды Антагонисты лейкотриенов Иммунотерапия
Круглогодичный, среднетяжелый	Элиминация аллергена Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов Интраназальные кортикостероиды Иммунотерапия Хирургическое лечение
Круглогодичный, тяжелый	Элиминация аллергена Пероральные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов Интраназальные кортикостероиды Пероральные глюкокортикостероиды Иммунотерапия Хирургическое лечение

сублингвальная антиген-специфическая иммунотерапия. Такая форма введения хорошо переносится пациентами, однако применение ее ограничено из-за отсутствия разработанных форм введения для большинства аллергенов.

Терапевтический эффект Фликсоназе проявляется не только уменьшением чиханья, зуда в носу, ринореи, заложенности носа и неприятных ощущений в области придаточных пазух, но и облегчением глазных проявлений АР

Антилейкотриеновые препараты применяются для купирования симптомов АР при нетяжелых его формах, особенно при сочетании с бронхиальной астмой. Лейкотриены относятся к медиаторам ранней фазы аллергической реакции немедленного типа, а препараты, на них воздействующие, разделяются на антагонисты лейкотриенов и ингибиторы синтеза лейкотриенов. Для них характерна хорошая переносимость, редкие побочные эффекты, однако эффективность антилейкотриеновых препаратов умеренная, поэтому они чаще всего комбинируются с другими группами препаратов.

Основные принципы выбора терапии при различных формах АР в соответствии с международными согласительными документами представлены в *таблице 2*. 

ЛИТЕРАТУРА

- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CC, Schuller D, Spector SL, Tilles SA; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*, 2008 Aug, 122(2 Suppl): S1-S4. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
- Keith PK, Desrosiers M, Laister T, Schellenberg RR, Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2012 Jun 1, 8(1): 7. doi: 10.1186/1710-1492-8-7.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Members of the Workshops. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *Allergy*, 2004 Apr, 59(4): 373-87. doi: 10.1111/j.1398-9995.2003.00468.x.
- Туровский А.В. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы. *Медицинский совет*, 2016, 6: 44-50.
- Hay JW, Kaliner MA. Costs of second-generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: US perspective. *Curr Med Res Opin*, 2009 Jun, 25(6): 1421-31. doi: 10.1185/03007990902875992.
- Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*, 2011 Jul, 242(1): 31-50. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x.
- Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2010 Feb, 125(2 Suppl 2): S103-15. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989.
- Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2001 Jul, 108(1 Suppl): S2-8.
- Bruttman G, Charpin D, Germouty J, Horak F, Kunkel G, Wittmann G. Evaluation of the efficacy and safety of loratadine in perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1989 Feb, 83(2 Pt 1): 411-6.
- Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alon A, Gilles L, Tozzi CA, Dass SB, Reiss TF. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2007 May-Jun, 28(3): 296-304.
- Banov CH, Woehler TR, LaForce CF, Pearlman DS, Blumenthal MN, Morgan WF, Frazer H, Southern DL, Gold B, Field E. Once daily intranasal fluticasone propionate is effective for perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy*, 1994 Sep, 73(3): 240-6.
- Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003 Dec, 129(6): 739-50.
- Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, Ryan D, Walker SM, Clark AT, Dixon TA, Jolles SR, Siddique N, Cullinan P, Howarth PH, Nasser SM, British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 2008 Jan, 38(1): 19-42.
- Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung. Drug Res*, 1998, 48: 956-960.
- Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf*, 2000, 23 (1): 11-33.
- Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014 Sep, 4(Suppl 2): S35-40. doi: 10.1002/alr.21381.
- Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Brozek JL et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*, 2012 Nov, 130(5): 1049-62. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.

ГРИПП. ДИАГНОСТИКА, СТРАТЕГИЯ ВЫБОРА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Грипп является одним из самых распространенных заболеваний с высоким риском развития осложнений. Видоизменение вирусов гриппа обуславливает возникновение эпидемий и вызывает необходимость ежегодной вакцинации населения. В предстоящем году ожидается новый подтип гриппа «Мичиган», относящийся к «свиному» гриппу H1N1, с потенциально тяжелым течением. Противовирусные препараты являются основными в терапии гриппа. Наиболее эффективными считаются препараты нового поколения – ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир, занамивир, перамивир. Новый отечественный противовирусный препарат Номидес (осельтамивира фосфат) рекомендован для лечения и профилактики гриппа и является безопасным, экономически доступным для большинства населения. Основным методом профилактики гриппа остается активная иммунизация – вакцинация.

Ключевые слова: грипп, осложнения, противовирусная терапия, ингибиторы нейраминидазы, Номидес.

N.V. ORLOVA, MD, Prof., Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow

INFLUENZA. DIAGNOSTICS, STRATEGY FOR SELECTION OF ANTI-VIRALS

Influenza is one of the most common diseases with a high risk of complications. Modification of influenza viruses causes epidemics and annual vaccination of the population. In the coming year, a new subtype of Michigan influenza related to the swine H1N1-influenza with a potentially severe course is expected. Antiviral drugs are essential components of a comprehensive pandemic response. Oseltamivir, zanamivir, peramivir are the new generation neuraminidase inhibitors which are considered to be the most effective drugs. A new domestic antiviral drug Nomides (oseltamivir phosphate) is the recommended drug for the treatment of influenza. It is safe and affordable for the majority of the population. Active immunization, i.e. vaccination, is the most effective method of preventing influenza.

Keywords: influenza, complications, antiviral therapy, neuraminidase inhibitors, Nomides.

Грипп и другие респираторные вирусные инфекции являются наиболее массовыми заболеваниями. Ежегодно в мире заболевают от 0,5 до 1 млрд человек. К сожалению, ежегодно происходит видоизменение вирусов гриппа, и, переболев заболеванием, человек в последующем остается уязвим к другим подтипам вируса или даже к мутировавшему вирусу, вызвавшему перенесенную инфекцию. Этим обусловлена необходимость ежегодной вакцинации населения обновленными вакцинами. Грипп – острое заболевание с коротким инкубационным периодом, внезапным началом и циклическим течением, которое характеризуется выраженным токсикозом и поражением верхних дыхательных путей и легких.

Вирусы гриппа относятся к ортомиксовирусам, имеют сферическую форму. Внутренняя часть вируса состоит из полимеразного комплекса (PA, PB1, PB2), рибонуклеопротеида и матричного протеина. Снаружи вирус покрыт оболочкой с двумя видами поверхностных антигенов – гемагглютинин (HA) и нейраминидаза (NA). За счет этих образований происходит прикрепление и внедрение вируса внутрь клетки хозяина. Вирусы гриппа А содержат два типа нейраминидазы и три типа гемагглютинина, вирус В – 1-й тип нейраминидазы и 1-й тип гемагглютинина, вирус С содержит только гемагглютинин. Поверхностные антигены обладают значительной способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа и в конечном счете приводит к эпидеми-

ям. В период эпидемии болеет от 5 до 20% населения. При пандемиях, когда происходят резкие изменения свойств вируса, заболевает каждый второй человек. Самая большая пандемия гриппа, унесшая около 40 млн жизней, возникла в 1918–1919 гг. [15]. В 2009–2010 гг. мир перенес первую в новом тысячелетии пандемию гриппа, вызванную новым (реассортантным) вариантом вируса гриппа A(H1N1)/California/04/2009. Она возникла в условиях достаточно продолжительной одномоментной циркуляции вирусов гриппа разных серотипов – A(H3N2), A(H1N1), В – и разных штаммов вирусов гриппа одного и того же серотипа (когда новые штаммы не вытесняли из циркуляции предыдущие, уже существующие и актуальные в плане развития инфекции) на фоне снижения частоты напряженных эпидемий гриппа с нарастанием активности прочих респираторных вирусов, микоплазм, хламидий и бактерий. В сезон 2017–2018 гг. ожидается циркуляция среди населения 3 подтипов вируса гриппа: A/Michigan/45/2015 (H1N1); A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2); B/Brisbane/60/2008. По предварительным прогнозам, начало эпидемии гриппа стоит ожидать в начале декабря 2017 г. с пиком заболеваемости в середине января 2018 г.

Распространение инфекции происходит воздушно-капельным путем, однако не исключается возможность передачи вируса через предметы обихода. Источником инфекции служит человек с манифестной или стертой формой ОРВИ, который наиболее опасен в первые дни

заболевания. Вирусы способны сохранять жизнеспособность в окружающей среде достаточно длительное время. Так, инфекционные свойства вируса гриппа сохраняются в воздухе помещений в течение 2–9 ч, на бумаге, картоне, тканях – 8–12 ч, на металлических предметах и пластмассе – 24–48 ч.

Входными воротами инфекции является респираторный тракт (место первичной локализации инфекции и развития патологического процесса). Внутриклеточное размножение вирусов приводит к гибели и отторжению клеток, что клинически проявляется катаральным воспалением дыхательных путей (особенно трахеи).

Эпидемии возникают, как правило, осенью или зимой. Основным источником инфекции при этом является собственно больной гриппом человек. Быстрое распространение заболевания в короткие сроки обусловлено коротким инкубационным периодом, воздушно-капельным механизмом передачи, высокой восприимчивостью людей к гриппу, а также отсутствием иммунитета у населения к новым антигенным вариантам вируса. Для того чтобы произошло инфицирование, вирус должен преодолеть факторы неспецифической резистентности дыхательных путей. Первая линия неспецифической защиты: вязкость слизи, постоянное движение ресничек цилиндрического эпителия, неспецифические ингибиторы репликации вируса, которые содержатся в секрете дыхательных путей, макрофаги, захватывающие вирус, секреторный IgA. Вторая линия специфической защиты: интерферон, циркулирующие антитела классов IgM, IgG, IgE, температурная реакция.

Патологический процесс развивается быстро. Вирус из мест первичной локализации попадает в кровь (стадия вирусемии), появляются признаки интоксикации.

Вирус гриппа оказывает токсическое действие на сердечно-сосудистую и нервную системы. За счет повышения проницаемости сосудов, их ломкости и нарушения капиллярного кровообращения развивается геморрагический синдром. С нарушением церебральной гемодинамики и отеком мозговой ткани связано развитие нейротоксического синдрома.

Вирус гриппа подавляет двигательную активность мерцательного эпителия, угнетает клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым нарушая неспецифическую резистентность организма. Это может привести к присоединению вторичной бактериальной инфекции.

При формулировке диагноза указывается по возможности тип вируса гриппа – А, В, С. Грипп разделяют по тяжести течения: легкая степень тяжести, средняя степень тяжести, тяжелая степень и отдельно выделяют молниеносное течение. По наличию осложнений разделяют неосложненное и осложненное течение.

Начало болезни всегда острое. Ведущим клиническим симптомом является интоксикация: сильная головная боль, головокружение, боль в глазных яблоках, миалгии, артралгии. При гриппе А(Н1N1) первым симптомом может быть кашель, который появляется до подъема температуры. Отмечаются озноб, быстрое развитие клинических симптомов лихорадки, которая достигает своего максимума (39–40 °С) уже в 1-е сутки.

Средняя длительность лихорадочного периода составляет около 4 сут. Снижается температура тела критически или ускоренным лизисом.

Характерен внешний вид больного – гиперемия и одутловатость лица, сосуды склер инъекцированы, гиперемия конъюнктив. Одним из основных симптомов токсикоза является цианоз. Характерна диффузная гиперемия слизистой оболочки мягкого неба, дужек, задней стенки глотки, у трети больных отмечается выраженный цианотичный оттенок. Катаральные явления в виде ринита, заложенности носа, сухого кашля являются постоянными симптомами гриппа, но бывают умеренными и возникают к концу первых суток. Одним из важных симптомов гриппа является трахеит. Геморрагический синдром, развивающийся при выраженной интоксикации, проявляется в виде носовых кровотечений, точечных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, микрогематурии.

Грипп может проявляться и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнотой, рвотой, жидким учащенным стулом.

Диапазон клинических проявлений со стороны нервной системы достаточно широк: от легких функциональных расстройств до серьезных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов. Функциональные расстройства имеются даже при легких формах болезни и проявляются вегетативно-сосудистыми расстройствами, лабильностью сосудистого тонуса, внутричерепной гипертензией.

Выраженная интоксикация, бред, галлюцинации, потеря сознания, судороги, повторная рвота являются симптомами тяжелого течения гриппа и требуют немедленного обращения за медицинской помощью.

В *периферической крови* при неосложненном гриппе отмечается лейкопения, которая наиболее выражена на 3–4-й день болезни. Другие показатели, как правило, соответствуют нормальным значениям, отмечаются лишь небольшие моноцитоз и эозинопения. При присоединении осложнений появляется лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом.

Наиболее грозен грипп своими осложнениями. Он наносит непосредственный вред здоровью человека, снижает защитные силы организма и может быть причиной разнообразных заболеваний верхних и нижних отделов дыхательных путей, центральной нервной системы, почек и др.

Наиболее часто встречаются респираторные осложнения гриппа: острый бронхит (20–30%), круп (5–15% среди госпитализированных), острый средний отит (35% среди госпитализированных детей), пневмонии: первичная (2–5%), вторичная, бактериальная (4% среди госпитализированных пожилых людей).

Также возможны сердечно-сосудистые осложнения: сердечная недостаточность, миокардит и перикардит, кровоизлияние в сердечную мышцу и другие органы; неврологические осложнения: вирусный энцефалит, энцефаломиелит.

Среди детей 5–14 лет возможно развитие синдрома Рейе: энцефалопатия + жировая дистрофия печени.

Данное осложнение связывают с приемом салицилатов, частота – от 0,2 до 4,0 на 100 тыс. инфекционных больных. Среди остальных осложнений необходимо выделить почечные (нефрит), гастроинтестинальные, офтальмологические и наиболее опасные – инфекционно-токсический шок, геморрагический шок, рабдомиолиз.

Кроме того, грипп способен обострять течение других сопутствующих заболеваний, что чрезвычайно опасно для людей с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, поджелудочной железы, центральной нервной системы и др. Особенно опасен грипп для людей пожилого возраста, новорожденных и беременных. У многих пациентов, переболевших ОРВИ, сохраняется синдром послевирусной астении, который может развиваться у 65% больных и продолжаться в течение одного-двух месяцев после выздоровления.

Группы высокого риска осложнений и смертности от гриппа (рекомендации ВОЗ)

1. Лица, находящиеся в домах престарелых.
2. Пожилые лица с хроническими заболеваниями.
3. Лица старше 65 лет независимо от наличия хронических заболеваний.
4. Дети от 6 мес. и взрослые с хроническими заболеваниями.
5. Лица, часто контактирующие с вышеуказанными категориями лиц, в том числе медицинский персонал и члены их семей.

В межэпидемический период диагноз гриппа должен быть подтвержден лабораторно с помощью специфических диагностических тестов, в т. ч. полимеразной цепной реакцией (ПЦР), выделением вирусной культуры, увеличением в 4 раза титров вирус-нейтрализующих антител.

Заболевание, вызванное различными подтипами вируса гриппа, имеет свои особенности течения и симптоматики, что позволяет провести дифференциальную

диагностику. Вирусы предстоящего эпидсезона: Гонконгский, Мичиган, Брисбен – также будут вызывать заболевание с особенностями клинической картины. Гонконгский вирус (подтип птичьего гриппа – N3N2) считается наиболее опасным подтипом в связи с тяжестью течения, развитием осложнений и высокой смертностью. Вирус Гонконгского гриппа В начал распространяться среди людей в конце 2016 г. На тот момент иммунитета у людей к данному подтипу вируса еще не было. Возможно, поэтому заболевание, вызванное Гонконгским вирусом, отличается высокими показателями смертности. Заболевание начинается остро с симптомов интоксикации: головной боли, жжения в глазах, разбитости, ломоты в суставах. Оно протекает на фоне высокой температуры, которая с трудом снижается жаропонижающими средствами. Возможны диспепсические проявления – тошнота, рвота, диарея, боль в животе. Катаральные проявления появляются позднее: боль в горле, насморк, сухой кашель. Заболевание длится в среднем неделю.

В отличие от Гонконгского, вирус Брисбен является менее опасным и протекает в более легкой форме, осложнения развиваются редко у пациентов с сопутствующими заболеваниями, стариков и детей. Симптомы, типичные для гриппа, такие как головная боль, лихорадка, боли в мышцах, насморк, кашель, менее выражены, чем при других подтипах гриппа. Через 2–3 дня после начала заболевания температура нормализуется и самочувствие начинает улучшаться.

Подтип гриппа Мичиган относительно мало изучен. Заболевание, вызванное этим вирусом, протекает тяжело с развитием различных осложнений. Вирус относится к «свиному» гриппу, поэтому протекает со схожими симптомами. После 2–3 дней инкубационного периода остро развиваются симптомы интоксикации и подъем температуры до 39–40 °С и выше. Начиная со 2-го дня заболева-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ОРВИ

Показатель	Грипп	Парагрипп	Аденовирус	РС-вирус	Риновирус
Подъем заболеваемости	Зима	Осень, зима	Осень-зима-весна	Зима, весна	Осень, весна
Начало заболевания	Внезапное, интоксикация, лихорадка	Постепенное	Острое	Чаще острое	Острое
Температура	Более 38,0 °С	Более 38,0 °С	Более 38,0 °С	Менее 37,5 °С	Менее 37,5 °С
Интоксикация	Выраженная	Умеренная	Умеренная или выраженная	Умеренная	Слабая
Поражение респираторного тракта	Трахеит	Ларингит	Фаринготрахеит	Бронхит, бронхиолит, пневмония	Ринит
Кашель	Сухой надсадный	Сухой, лающий, хриплый	Влажный	Сухой с приступами удушья	Редко
Гиперемия глотки	Яркая	Слабая	Яркая, увеличение миндалин	Слабая	Слабая
Лимфаденит	Отсутствует	Отсутствует	Полиаденит	Редко, шейный, подчелюстной	Отсутствует
Особенности клиники	Сильная головная боль, миалгии, артралгия	Возможна осиплость голоса	Возможен конъюнктивит. Может быть диарея, увеличение печени	Возможен астматический синдром	Резко выраженная ринорея

ния возможно развитие вирусной пневмонии, что может повлечь летальный исход.

Дифференциальная диагностика гриппа проводится также с другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) (табл. 1).

В осенне-зимний период отмечается подъем заболеваемости ротавирусной инфекцией, что совпадает с эпидемическим сезоном ОРВИ, в т. ч. гриппа. Наряду с поражением ЖКТ, при ротавирусной инфекции у 70% больных наблюдаются симптомы, схожие с ОРВИ: лихорадка, ринорея, боль в горле, кашель. У детей возможны явления фаринготрахеита. При осмотре могут выявляться: гиперемия зева и миндалин, зернистость и отечность задней стенка глотки, увеличение миндалин и шейных лимфоузлов, конъюнктивит. В то же время при гриппе А(Н1N1), аденовирусной инфекции и коронавирусной инфекции возможна диарея. Диагноз ротавирусной инфекции подтверждается вирусологическими и иммунологическими исследованиями.

Ведение пациента с гриппом первым делом требует от врача решения вопроса: нуждается ли больной в госпитализации или может быть оставлен для лечения в домашних условиях?

Критерии госпитализации [4]

1. Тяжелое состояние больного, обусловленное интоксикацией (гипертермия, геморрагический синдром, спутанность сознания, менингизм, бред, гипоксия, нарушение ритма сердечных сокращений, бледность кожи, уменьшение диуреза, тошнота, рвота).
2. Осложненные формы гриппа (наличие симптомов дыхательной недостаточности и/или отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, острый отечный ларингит, пневмония, острое воспаление придаточных пазух носа).
3. Больные из группы риска неблагоприятного развития болезни.
 - дети младше 2 лет;
 - беременные на любом сроке беременности;
 - лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ);
 - лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки, ИБС с признаками сердечной недостаточности);
 - лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2–3-й степени);
 - лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием, либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными иммунодефицитными состояниями вследствие приема иммуносупрессорных медикаментов или злокачественных новообразований;
 - дети, получавшие аспирин для лечения хронического заболевания;
 - лица в возрасте 65 лет и старше.

Эпидемиологические показания для госпитализации

1. Больные из организованных закрытых коллективов: военнослужащие, учащиеся интернатов, студенты, проживающие в общежитиях, при невозможности их изоляции от окружающих по месту жительства.
2. Невозможность постоянного медицинского наблюдения.
3. Если больной остается дома, следует учитывать, что его местопребывание становится первичным очагом инфекции. Лечащему врачу в этих условиях предстоит решать 3 принципиальные задачи:
 - 1) организовать проведение противоэпидемических мероприятий вокруг больного;
 - 2) обеспечить раннее этиотропное лечение пациента и экстренную профилактику лиц, находящихся с ним в тесном контакте;
 - 3) назначить больному симптоматическое лечение.

Необходимо строго ограничить доступ к больному. Лиц, тесно соприкасающихся с больным гриппом, защищают с помощью марлевых респираторов. Предметы быта и обстановки, окружающие больного, подвергают текущей дезинфекции. Ежедневно проводят влажную уборку помещений с применением 0,5%-ного раствора хлорамина; рекомендуют проветривание помещений 2–3 раза в день.

Непременным условием является соблюдение постельного режима в течение всего лихорадочного периода и интоксикации. Через 3 дня после нормализации температуры тела и исчезновения интоксикации назначают полупостельный режим.

Для уменьшения интоксикации показано введение достаточного количества жидкости (1500–1700 мл) и витаминов, особенно аскорбиновой кислоты. Положительное значение оказывает одновременное насыщение диеты продуктами, богатыми витаминами Р (черноплод-

Таблица 2. Схемы лечения и профилактики гриппа для взрослых: легкие, среднетяжелые, неосложненные формы

Лечебная схема	Экстренная профилактика (при контакте с больным гриппом)
Осельтамивир	
75 мг 2 р/сут в течение 5 дней (суточная доза 150 мг)	75 мг 1 р/сут в течение 10 дней
Занамивир для ингаляций	
2 ингаляции (2 × 5 мг) 2 р/сут в течение 5 дней (суточная доза 20 мг) <i>! Может развиваться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе</i>	2 ингаляции (2 × 5 мг) 1 р/сут в течение 10 дней (суточная доза 10 мг)
Арбидол	
200 мг 4 р/сут в течение 5–7 дней (суточная доза 800 мг)	200 мг ежедневно в течение 10–14 дней
Ингавирин	
90 мг 1 р/сут в течение 5 дней	90 мг 1 р/сут в течение 7 дней

ная рябина, шиповник, черная смородина, лимоны и др.). В первые дни болезни калорийность рациона снижают до 1600–1800 ккал. Назначают частый прием пищи (6–7 раз в сутки), преимущественно в жидком и в хорошо измельченном виде.

В случае развившегося заболевания необходим целый ряд мер. Успех терапии во многом обусловлен наиболее ранним началом лечения. Терапия гриппа должна быть комплексной, адекватной этиологии и тяжести течения заболевания и направленной на все звенья патогенеза этого широко распространенного и нередко тяжелого заболевания. Особые требования должны предъявляться к этиотропным и патогенетическим средствам для лечения гриппа.

Все противогриппозные препараты условно можно разделить на противовирусные и симптоматические средства. Лечение гриппа обязательно должно проводиться противовирусными препаратами. В методических рекомендациях по диагностике и лечению гриппа Министерства здравоохранения Российской Федерации предложены схемы ведения пациентов с гриппом с различной степенью тяжести и наличием осложнений (табл. 2, 3).

Блокаторы М2-каналов – ремантадин и амантадин являются препаратами первого поколения. В настоящее время к данному классу препаратов у большинства штаммов вируса гриппа выработалась резистентность. Поэтому данная группа противовирусных препаратов малоэффективна при лечении гриппа.

Препараты нового поколения – это ингибиторы нейраминидазы. В России широкое применение получил препарат осельтамивир. Препарат эффективен в отношении большинства вирусов гриппа, включая пандемический. На фоне применения осельтамивира снижается число осложненных форм гриппа, уменьшается продолжительность заболевания. Первые сообщения о создании нового противовирусного препарата занамивир с действием, направленным на нейраминидазу, появились в 1993 г., в 1997 г. было сообщено о создании осельтамивира. Использование препаратов – ингибиторов нейраминидазы в лечении гриппа началось с 1999 г. В настоящее время ингибиторы нейраминидазы являются препаратами первой линии и рекомендованы ВОЗ для лечения и профилактики гриппа [6]. Ингибиторы нейраминидазы эффективны в отношении сезонных гриппозных инфекций, показали высокую

эффективность в лечении свиного гриппа H1N1 пандемии 2009 г., а также вирусов гриппа птиц A(H5N1), A(H7N9) и A(H5N6). Нейраминидаза является поверхностным ферментом вируса гриппа. С помощью нейраминидазы происходит репликация вирусов типов А и В к клеткам «хозяина» (люди, животные, птицы). Нейраминидаза также участвует в выходе новых вирионов из инфицированных клеток. Действие ингибиторов нейраминидазы основано на угнетении фермента, что способствует нарушению репликации и подавлению вирусемии. Ингибиторы нейраминидазы обладают антицитокиновой активностью, снижают выработку ИЛ-1, фактора некроза опухоли альфа, тем самым снижая выраженность воспаления и уменьшая клинические проявления заболевания. При клинических исследованиях осельтамивир зарекомендовал себя безопасным препаратом и поэтому разрешен для лечения гриппа у детей с 1 года. Также осельтамивир является препаратом выбора при лечении гриппа у беременных. Согласно российским рекомендациям терапии гриппа, осельтамивир входит в стандарты лечения как легких, так и тяжелых форм гриппа. В случае тяжелого течения гриппа рекомендованы пациентам удвоенные дозировки осельтамивира. Осельтамивир применяется при лечении вирусной (гриппозной) пневмонии. На фоне терапии гриппа осельтамивиром наблюдается более быстрое купирование симптомов заболевания и снижается риск развития осложнений. Существенное влияние на ограниченное использование препарата Тамифлю (осельтамивир) в России связано с высокой стоимостью препарата. Российской компанией «АО «Фармасинтез» был создан воспроизведенный лекарственный препарат Номидес, содержащий осельтамивир. В 2014 г. было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес и Тамифлю. Результаты исследований показали, что оба препарата сопоставимы по фармакокинетике, биодоступности и биоэквивалентности. Отмечена хорошая переносимость препаратов и отсутствие побочных эффектов.

С 2016 г. препарат Номидес зарегистрирован в России как лекарственный препарат для медицинского применения. Номидес – противовирусный препарат (осельтамивира фосфат), является пролекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат, ОК) – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В – фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшее распространение вируса в организме. Тормозит рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма. Риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или резистентностью к препарату Номидес изучался в клинических исследованиях. Носительство резистентных к Номидесу вирусов имело временный характер, не влияло на элиминацию вируса и не вызывало ухудшения клинического состояния. Номидес рекомендован для лечения и профилактики гриппа у взрослых и

Таблица 3. Противовирусная терапия взрослых, больных тяжелыми и осложненными формами гриппа (проводится в стационаре)

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир	150 мг 2 р/сут в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг)
Занамивир для ингаляций	2 ингаляции (2 х 5 мг) 2 р/сут в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов)
Осельтамивир + Ингавирин	150 мг 2 р/сут в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг) + 180 мг 1 р/сут 5–10 дней

детей с трех лет. Препарат выпускается в виде капсул с дозировкой 30, 45 и 75 мг. Рекомендуемая суточная доза для лиц старше 12 лет составляет 150 мг. Препарат назначают в дозе 75 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней. Для профилактики препарат может применяться в дозе 75 мг 1 р/сут. Цена препарата в сравнении с Тамифлю в два раза ниже, что позволит более широко применять препарат как для лечения, так и с профилактической целью.

Занамивир применяется в порошковой форме, что несколько ограничивает его использование. Среди нежелательных реакций занамивира следует отметить развитие бронхоспазма, особенно у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также невозможность применения у больных, находящихся на ИВЛ. В качестве противовирусного препарата в России с успехом применяется Арбидол. Кроме прямого противовирусного действия, Арбидол является интерферон-индуцирующим и иммуномодулирующим препаратом. Российский препарат Ингавирин зарекомендовал себя эффективным не только в отношении вирусов гриппа, но и вирусов других ОРВИ. Эффективность всех противовирусных препаратов напрямую зависит от их более раннего назначения. Однако из недостатков этого класса препаратов следует отметить развитие резистентности. Данные последних лет свидетельствуют о развитии резистентности на препараты группы нейраминидазы в 2–4% случаев в мире. В России данных о резистентности к ингибиторам нейраминидазы на сегодняшний день нет.

Признаки прогрессирования заболевания:

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки более 3 дней,
- появление одышки в покое или при физической нагрузке,
- цианоз,
- кровавистая или окрашенная кровью мокрота,
- боли в груди при дыхании и кашле,
- артериальная гипотония,
- изменение психического статуса.

Стационарное лечение рекомендуется больным с высоким риском тяжелого и осложненного течения гриппа.

Симптоматическая терапия

Среди населения повсеместно распространена температурофобия, когда температуру пытаются снизить во что бы то ни стало. *Жаропонижающие средства* необходимо назначать при подъеме температуры выше 38,5 °С. Лихорадка развивается при большинстве ОРВИ, ее функция – защитная, связанная со стимуляцией иммунной системы, снижением способности к размножению многих микроорганизмов. При температуре выше 39,5 °С могут возникнуть отрицательные эффекты лихорадки (повышение потребления кислорода, усиление потерь жидкости, дополнительная нагрузка на легкие, сердце). Снижение температуры жаропонижающими средствами не должно иметь целью нормализацию температуры, обычно достаточно снизить ее на 1–1,5 °С. Наиболее безопасным жаропонижающим препаратом является парацетамол, в случаях когда нужно достичь и противовоспалительного эффекта, назначают ибупрофен.

НОМИДЕС®

Осельтамивир



Высокое качество по доступной цене

НАДЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ и ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Теперь доступно каждому

Для всей семьи!

- ✓ Лечение и профилактика гриппа А, В у взрослых и детей
- ✓ Беременность и период лактации не являются противопоказаниями
- ✓ Прямое действие на вирус гриппа (Механизм действия связан с ингибированием нейраминидазы вируса гриппа)
- ✓ Показан к применению с 3-х лет
- ✓ Препарат выбора для лечения гриппа

Методические рекомендации, МЗ РФ

Реклама.



По показаниям назначают местные антибактериальные средства, противовоспалительные и муколитические средства. При необходимости используют местные сосудосуживающие препараты: предпочтителен спрей, а не капли, наличие дозатора и меньшая концентрация (0,05% вместо 0,1%) помогают избежать побочных эффектов.

В качестве антиоксидантной терапии рекомендуется назначение флавоноидов и витаминов (рутозид, дигидрокверцетин, витамин Е, витамин С).

Симптоматически при кашле могут быть назначены противокашлевые и отхаркивающие препараты (ацетилцистеин, амброксол).

Препараты, содержащие фенилпропаноламин и псевдоэфедрин, противопоказаны при артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваниях, гипертонии, сахарном диабете. Они существенно увеличивают риск геморрагического инсульта. В 2001 г. эти препараты решением фармкомитета переведены из ряда безрецептурных в рецептурные.

Единственным безрецептурным препаратом является фенилэфрин, он не повышает АД, не вызывает нарушений ритма и не оказывает стимулирующего действия на ЦНС (бессонница, беспокойство, тремор).

Хорошим правилом врачевания является получение желаемого эффекта при минимальном количестве назначаемых средств.

ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ

У детей применение ацетилсалициловой кислоты противопоказано из-за риска развития синдрома Рейе (острая энцефалопатия с отеком мозга и жировой инфильтрацией печени).

Противопоказаниями для назначения α-интерферона являются индивидуальная непереносимость и тяжелые формы аллергических заболеваний.

Противокашлевые препараты противопоказаны при продуктивном кашле.

Назначение метамизола (анальгина) может вызвать коллаптоидное состояние и агранулоцитоз.

Неспецифическая профилактика заключается в соблюдении личной гигиены в эпидемический период, проведении противоэпидемических мероприятий. Профилактические мероприятия включают обязательную изоляцию больного, уборку помещения с применением дезинфицирующих средств, обработку помещения с помощью ультрафиолетовой лампы, проветривание помещения, использование индивидуальной посуды с последующей ее дезинфекцией. Индивидуальные меры профилактики: мытье рук, промывание слизистых носа и глаз, ограничение касания руками слизистых носа и глаз, ношение одноразовых марлевых повязок. Применение иммуномодулирующих препаратов: интерфероны, индукторы интерферонов.

В профилактике инфицирования гриппом на первом месте стоит вакцинация. Несмотря на различие видов вакцин, все они направлены на выработку иммунитета против вирусов гриппа, которые, по прогнозам ВОЗ, будут

циркулировать и вызывать эпидемию в предстоящем сезоне. Проведение профилактической вакцинации рекомендовано ежегодно всему населению. В то же время существуют группы людей с повышенным риском осложнений и смертности после гриппа, которые в первую очередь подлежат вакцинации: люди старше 65-летнего возраста, беременные женщины, дети до 3 лет, лица, страдающие хроническими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и др.), а также люди, которые могут заразить гриппом лиц, относящихся к группам повышенного риска (медицинские работники, учителя и др.).

Основными противопоказаниями вакцинации являются острые инфекционные заболевания и аллергия к яичному белку, так как большинство вакцин производятся из вирусов гриппа, размноженных в куриных эмбрионах.

В настоящее время в России существует 3 поколения инаktivированных вакцин для профилактики гриппа, а именно: цельновирионные (1-е поколение), сплит-вакцины (2-е поколение) и субъединичные вакцины (3-е поколение).

1. Вакцины 1-го поколения (цельновирионные вакцины) обеспечивают достаточный иммунный ответ, но их применение сопровождается повышенным риском побочных эффектов.
2. Вакцины 2-го поколения, так называемые вакцины из расщепленных вирусов (сплит-вакцины), содержат фрагментированные и очищенные частицы, включая поверхностные белки и другие компоненты вируса. К ним относятся Бегривак, Ваксигрипп, Флюарикс. Они характеризуются значительно меньшим риском побочных реакций.
3. Вакцины 3-го поколения (субъединичные вакцины) содержат только поверхностные антигены гемагглютинин и нейраминидазу и лишены других компонентов вируса. Они обеспечивают иммунный ответ, равный таковому у цельновирионных вакцин и вакцин из расщепленных вирусов, и характеризуются более низкой частотой местных и системных реакций. К ним относятся Инфлювак, Агриппал, Гриппол.

Эффективность вакцинопрофилактики при гриппе доказана многолетним мировым опытом и является единственной мерой профилактики, рекомендованной ВОЗ. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинический протокол диагностики и лечения ОРВИ и ГРИПП у взрослых (ПМСП). Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам Развития здравоохранения МЗ РК от 19 сентября 2013 года №18.
2. Чукаева И., Барт Б., Ларина В., Орлова Н. и др. Поликлиническая терапия. Учебник. Издательство: КноРус. 2018, 696 с.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №724н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести».
4. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Под редакцией А.Г. Чучалина, «НП-Принт», 2014. 192 с.
5. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. МЗ РФ. Чучалин А.Г. 2016, 29 с.
6. Penttinen P, Catchpole M. ECDC expert opinion on efficacy and effectiveness of neuraminidase inhibitors published for public consultation. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 152–153.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ ЭРАДИКАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *HELICOBACTER PYLORI*

В статье приводятся результаты эрадикационного лечения 30 больных язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с персистенцией *Helicobacter pylori* (HP). Использовали новую комбинацию препаратов: Контролок в дозе 80 мг/сут, Комбифлокс (комбинация орнидазола и офлоксацина) в течение 10 суток. Эрадикация достигнута у 80% больных. Побочные эффекты отмечены у 3% больных, нетяжелые, не потребовали изменения характера лечения.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*-инфекция, эрадикационное лечение, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, Комбифлокс, Контролок.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., I.V. ZVERKOV, MD, Prof.

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

NEW APPROACHES TO ERADICATION TREATMENT OF PATIENTS WITH DUODENAL ULCER ASSOCIATED WITH *H. PYLORI* INFECTION

The article presents the results of eradication treatment of 30 patients with duodenal ulcer associated with *H. pylori* (HP) infection. A new combination of drugs was used: Controloc at a dose of 80 mg/day, Combiflox (combination of ornidazole and ofloxacin) for 10 days. 80% of patients achieved eradication. 3% of patients reported side effects, which were neither severe, nor required a change in the treatment pattern.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, eradication treatment, duodenal ulcer, Combiflox, Controloc.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Патогенетическая роль HP в развитии и хронизации язвы двенадцатиперстной кишки в настоящее время является общепризнанной [1–3]. Все пять международных рекомендаций (Маастрихт I, 1996 г., Маастрихт II, 2000 г., Маастрихт III, 2005 г., Маастрихт IV, 2010 г., Маастрихт V, 2016 г.) посвящены совершенствованию эрадикации [4]. Успешная эрадикация привела к тому, что у части больных рецидивы язвы стали реже, у части больных изменился тип течения ЯБДК на более благоприятный. Согласно Маастрихт-V продолжительность эрадикации увеличена до 14 дней (14 дней, если 10-дневная терапия не доказала свою эффективность).

В последнее время в России резистентность HP к кларитромицину достигла 28–29% [1, 4]. Поэтому стали использоваться антибиотики, замещающие кларитромицин в эрадикационной терапии: из макролидов – вильпрофен (джозамицин), левофлоксацин (Элефлокс) и из группы нитрофуранов – энтерофурил [4, 5]. Появились новые комбинации антибактериальных препаратов (например, Комбифлокс – орнидазол, офлоксацин), которые могут быть использованы в эрадикационном лечении. Это не противоречит принципиальному подходу к лечению и достигается экономической выгодой.

В этой связи целью настоящего исследования явилось оценить эффективность трехкомпонентной эрадикационной терапии (Контролок + Комбифлокс фирмы «Микро Лабс Лимитед») у больных ЯБДК, ассоциированной с HP, в стадии обострения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 больных ЯБДК, ассоциированной с HP, в стадии обострения. Обследование больных: ЭГДС с определением HP-инфекции в 2 биоптатах из пилорического отдела желудка – ПЖ (с окраской по Гимзе для проведения морфологического исследования одного биоптата и проведения быстрого уреазного теста (БУТ) другого биоптата) и в 1 биоптате из тела желудка – ТЖ (с окраской по Гимзе для проведения морфологического исследования биоптата), проведение эндоскопической pH-метрии; опрос (согласно протоколу исследования).

Критерии отбора: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет; язва двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с HP, в стадии обострения.

Критерии исключения:

■ язвенная болезнь желудка и язвенная болезнь сочетанной локализации;

- язвы диаметром меньше 5 мм или гигантские язвы (от 30 до 50 мм и более),
- наличие осложнений: кровотечения, риск перфорации и/или прободения, субкомпенсированный и декомпенсированный стеноз;
- декомпенсированные заболевания сердца, легких, печени, почек и злокачественные опухоли;
- беременность и лактация;
- проведение антибактериальной терапии в срок менее 4 нед. до исследования;
- наркомания.

Больные получали трехкомпонентную терапию (Контролок в дозе 40 мг 2 р/сут – 80 мг/сут, Комбифлокс в дозе по 1 таблетке (500 мг – орнидазол + 200 мг – офлоксацин в одной таблетке) 2 раза в день за 1 час до еды) в течение 10 дней. После 10-дневного курса трехкомпонентной терапии прием Контролока 80 мг/сут продолжался до полного рубцевания язвы.

Состав препарата Комбифлокс: комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав: орнидазол – противомикробное и противопаразитарное средство, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы орнидазола внутриклеточными транспортными белками анаэробных бактерий. Компоненты орнидазола взаимодействуют с ДНК клеток микроорганизмов, ингибируя их синтез, что ведет к гибели бактерий. Офлоксацин является противомикробным препаратом широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Основным механизмом действия хинолонов является специфическое ингибирование бактериальной ДНК-гиразы. Ее ингибирование приводит к раскручиванию и дестабилизации бактериальной ДНК и вследствие этого к гибели микробной клетки. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг (орнидазол) + 200 мг (офлоксацин), 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в упаковке.

В последнее время в России резистентность НР к кларитромицину достигла 28–29%

Критерии эффективности лечения:

- а) сроки рубцевания язвы – исходно ЭГДС с рН-метрией, контроль ЭГДС через 3 нед., 4–6 нед. от начала лечения, при рубцевании язвы – эндоскопическая рН-метрия;
- б) эффективность эрадикации НР – оценивали через 4–6 нед. от начала лечения в 2 биоптатах из ПЖ (в 1-м биоптате – БУТ и во 2-м – морфологическое исследование с окраской по Гимзе) и в 1-м биоптате из ТЖ (морфологическое исследование с окраской по Гимзе);
- в) степень обсемененности НР в слизистой оболочке желудка (СОЖ) исходно оценивалась по критериям, предложенным Л.И. Аруином и соавт. (1995), при этом выделяли: слабую степень обсемененности – до 20 микробов в поле зрения (п/з) (+), умеренную степень – от 20 до 50 микробов в п/з (++) и выраженную степень – 50 микробов и более в п/з (+++);

- г) активность уреазы оценивали с помощью БУТ в биоптате из ПЖ по изменению цвета раствора из желтого в малиновый: до 1 ч реакция считалась выраженной (+++), от 1 до 3 ч – умеренной (++) и от 3 до 24 ч – слабой (+);
- д) по динамике симптомов (боли в животе, изжога, отрыжка, тошнота, рвота, вздутие живота, послабления стула, запор) – исходно и в процессе лечения;
- е) безопасность и переносимость лечения оценивалась по фиксации побочных эффектов (по мере их развития).

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность трехкомпонентной эрадикационной терапии (Контролок + Комбифлокс фирмы «Микро Лабс Лимитед») у больных ЯБДК, ассоциированной с НР, в стадии обострения

Методы статистики

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Stats Graphics 2000. Применялся метод анализа таблиц сопряженных признаков с вычислением критерия согласия χ^2 (хи-квадрат). Для сравнения цифровых данных двух выборок пользовались t-критерием Стьюдента и точным методом Фишера, считая достоверными различия на уровне значимости 95% при $p < 0,05$; для определения средней ошибки процентов целых чисел применяли таблицы В.С. Генеса. Границы нормы для изучаемых показателей определяли по формуле $M \pm 2\&$, где M – среднее арифметическое показателя в контрольной группе, $\&$ – среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ИСХОДНАЯ ПОЗИЦИЯ И ДИНАМИКА НАБЛЮДЕНИЙ)

А. Исходные данные: в исследование было включено 30 пациентов, страдавших ЯБДК, ассоциированной с НР, в стадии обострения. По полу больные распределились следующим образом: 19 мужчин и 11 женщин. Возраст пациентов колебался в пределах от 18 до 80 лет, составив в среднем $50,9 \pm 8,0$ года. Длительность заболевания у больных составила в среднем $7,7 \pm 0,9$ года. Характер язвы: впервые обнаруженная язва – у 11 (37%) пациентов, редко рецидивирующий тип течения – у 4 (13%) больных, умеренно и часто рецидивирующие типы течения – у 15 (50%) пациентов. Наследственность по язвенной болезни установлена у 4 (13%) больных. Злоупотребление курением фиксировалось у 8 (40%) пациентов. Осложнения течения ЯБДК в виде кишечного кровотечения отмечены у 5 (17%) больных, прободение язвы – у 1 (3%) больного в анамнезе. Сочетание ЯБДК и эрозивного антрального гастрита установлено у 10 (33%) больных.

Б. Наблюдение больных в динамике

1. Рубцевание язв. Исходно у 30 больных диаметр язв колебался в пределах от 5,0 до 20,0 мм, составляя в среднем $8,2 \pm 0,9$ мм. Одиночные язвы фиксировались у

Таблица 1. Динамика показателей эндоскопической рН-метрии и степеней обсемененности НР СОЖ больных (М ± м)

Методы и показатели	Исходно (%)	После терапии (%)
РН-метрия:		
• гиперацидность	11 (37%)	1 (3%*)
• нормоацидность	19 (63%)	12 (40%)
• гипоацидность	0 (0%)	16 (53%*)
• анацидность	0 (0%)	1 (3%)
БУТ на НР в ПЖ:		
• отрицат.	0 (0%)	24 (80%)
• слабая реакция (+)	4 (13%)	4 (13%)
• умеренная реакция (++)	15 (50%)	2 (7%*)
• выраженная реакция (+++)	11 (37%)	0 (0*)
Морфология СО и степени обсемененности НР		
ТЖ:		
• отрицат.	5 (17%)	27 (90%*)
• слабая (+)	10 (33%)	1 (3%*)
• умеренная (++)	12 (40%)	2 (7%*)
• выраженная (+++)	3 (10%)	0 (0)
ПЖ, степени НР:		
• отрицат.	0 (0%)	24 (80%*)
• слабая (+)	4 (13%)	3 (10%)
• умеренная (++)	15 (50%)	3 (10%*)
• выраженная (+++)	11 (37%)	0 (0*)
Морфология ТЖ:		
• норма	3 (10%)	3 (10%)
• неатрофический гастрит	20 (67%)	20 (67%)
• атрофический гастрит	7 (23%)	7 (23%)
ПЖ:		
• норма	0 (0%)	0 (0%)
• неатрофический гастрит	20 (67%)	20 (67%)
• атрофический гастрит	10 (33%)	10 (33%)

* Достоверные различия по сравнению с исходным (p<0,05).

26 больных (87%), множественные язвы – у 4 пациентов (13%). Через 3 нед. полное рубцевание язвенного дефекта установлено у 17 больных (56%), через 4 нед. – у 30 пациентов (100%). Средний срок рубцевания язвы ДК составил $24,3 \pm 4,0$ дня.

2. Влияние лечения на степень обсемененности слизистой желудка Н. pylori и кислотную продукцию. Результаты лечения представлены в таблице 1.

Исходно гиперацидность фиксировалась у 11 человек, нормоацидность – у 19 человек. Согласно данным БУТ и морфологической окраски по Гимзе, НР-инфекция фиксировалась у 30 больных в ПЖ и у 24 пациентов в ТЖ, при этом преобладали умеренная и выраженная степени обсемененности НР в СОЖ. Морфологически в ТЖ и – реже – в ПЖ отмечено преобладание ХНГ.

После курса эрадикационного лечения гиперацидность зафиксирована у 1 больного, нормоацидность – у 12 пациентов, гипоацидность – у 16 больных и анацидность у 1 больного. Эрадикация была достигнута у 24 пациентов (80%); НР продолжала определяться у 6 пациентов (у 3 человек в ТЖ, у 6 человек в ПЖ). Морфологические формы ХГ в желудке остались без изменений, при

этом с успешной эрадикации НР активность воспаления СОЖ стала менее интенсивной.

3. Влияние лечения на воспалительную активность СОЖ: у 3 больных с сохранившейся персистенцией НР в СОЖ степени активности воспаления и обсемененности НР остались прежними (в пределах умеренной степени выраженности), и у 3 пациентов отмечено снижение степени активности воспаления и обсемененности НР с умеренной до слабой степени выраженности. У остальных 24 больных степень активности воспаления в СОЖ стала значительно меньше.

Проведенное исследование показало, что комбинация препаратов, состоящая из Контролока и Комбифлокса, оказалась эффективной в достижении эрадикации у 80% больных при 10-дневном эрадикационном лечении

4. Влияние лечения на клинические проявления больных. Результаты лечения представлены в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, на фоне эрадикационного лечения клинические проявления купированы у всех больных. Сроки купирования разные: боли и тяжесть как эквивалент боли – в среднем на 4-й день; симптомы желудочной диспепсии – на 3-й день; отрыжка, которая фиксировалась у 6 больных, – на 6-й день.

5. Безопасность и переносимость лечения. У 1-го больного (3%) зафиксированы тошнота и горечь во рту, общая слабость. Вышеописанные побочные эффекты появились на 3–5-й дни лечения и не потребовали изменения характера лечения (прошли самостоятельно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что комбинация препаратов, состоящая из Контролока и Комбифлокса, оказалась эффективной в достижении эрадикации у 80% больных при 10-дневном эрадикационном лечении. Рубцевание язвы ДК наступило у 40% больных за 3 нед. и у 100% пациентов за 4 нед. Эрадикация НР не была

Таблица 2. Динамика клинических симптомов у больных (М ± м) в процессе лечения

Симптомы	Исходно (%)	После терапии	
		Купированы (%)	Сроки, дни
Боли в животе	24 (80%)	24 (100%)	$3,6 \pm 0,4$
Тяжесть в животе	4 (13%)	4 (100%)	$4,1 \pm 0,5$
Изжога	12 (40%)	12 (100%)	$4,3 \pm 0,6$
Отрыжка	6 (20%)	6 (100%)	$6,8 \pm 0,8$
Тошнота	8 (27%)	8 (100%)	$3,4 \pm 0,9$
Рвота	2 (7%)	2 (100%)	на 3-й день

достигнута у 20% больных, при этом у 3 больных зафиксировано уменьшение интенсивности обсеменения НР, что позволило снизить активность воспаления СОЖ. Это свидетельствует о том, что эрадикационное лечение эффективно, но требует, по всей вероятности, большей продолжительности лечения; у 3 пациентов изменение активности воспаления и интенсивности обсеменения НР в СОЖ не наступило.

Безопасность и переносимость комбинации препаратов в целом хорошая. Тошнота, горечь во рту и общая слабость появились у одного пациента, были невыраженными и не потребовали изменения характера лечения.

Таким образом, проведенное эрадикационное лечение новой комбинацией препаратов (трехкомпонентная схема) оказалось эффективным у 80% больных. При этом отчетливо показано, что если бы продолжительность эрадикации была большей (14 суток), то и эффективность эрадикации составила бы 90% пациентов (у 3 больных уменьшилась степень обсемененности НР СОЖ).

Проведенное лечение показало также высокую безопасность лечения (осложнения зафиксированы у 3%, и связано это было, по всей вероятности, с эффективной блокадой желудочной секреции). Изложенное выше позволяет рекомендовать предложенное лечение для клинической практики.

ВЫВОДЫ

1. Предложенная комбинация препаратов для эрадикационного лечения эффективна.
2. Эффективность лечения составила 80%.
3. Побочные эффекты зафиксированы у 3% (один больной) и не потребовали отмены или изменения характера лечения.
4. Дальнейшее совершенствование эрадикационного лечения является задачей начатого внедрения в практику положений Маастрихт V.



ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium medicinum*, 2013, 8: 5-9.
2. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь: патологические аспекты и медикаментозное лечение. *Consilium medicinum*, 2002, 2: 4-10.
3. Исаков В.А. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* – Маастрихт 4. *Best clinical practice (русское издание)*, 2012, вып. 2: 4-23.
4. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Баркалова Ю.С. Опыт проведения эрадикационного лечения (последовательная схема) язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский алфавит*, 2016, 34: 50-52.
5. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Володин Д.В., Иванова О.И. Оценка эффективности новой комбинации препаратов эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский совет*, 2015, 13: 46-49.

ФЕКАЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭФФЕКТИВНА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Процедура обеспечила ремиссию 33% пациентов с язвенным колитом и 50,2% пациентов с болезнью Крона.

Трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ) является эффективным подходом к терапии ряда воспалительных заболеваний кишечника, в особенности язвенного колита. К таким выводам пришли авторы систематического обзора исследований по данной теме, опубликованного в майском выпуске *Journal of Chron's and Collitis*.

В настоящее время считается доказанной крайне высокая эффективность ТФМ при псевдомембранозном энтероколите, однако результативность методики в терапии других заболеваний кишечника, связанных с нарушением состава кишечной микрофлоры, остается недостаточно изученной. Авторы нового исследования рассмотрели в общей сложности 53 публикации, посвященные результатам применения ТФМ при язвенном колите, болезни Крона и резервуарном илеите.

В 41 включенной в исследование работе изучалась терапия язвенного колита, в 11 – болезни Крона, в 4 – резервуарного илеита. Клинической ремиссии после ТФМ удалось достигнуть 36% пациентов с язвенным колитом (201 из 555 человек), 50,5% пациентов с болезнью Крона (42 из 83) и 21,5% пациентов с резервуарным илеитом (5 из 23). В объединенном анализе когортных исследований доля ремиссий среди пациентов с язвенным колитом составила 33%, среди пациентов с болезнью Крона – 52%. Также отдельно были рассмотрены 4 рандомизированных контролируемых исследования применения ТФМ при язвенном колите: вероятность наступления ремиссии у пациентов, получивших данную терапию, была в 2,89 раза выше, чем в группе контроля.

Как отмечают авторы публикации, вероятность ремиссии повышалась по мере увеличения числа процедур ТФМ, которые получал пациент. Подавляющее большинство побочных эффектов были связаны с нарушениями со стороны ЖКТ и носили преходящий характер. По словам ведущего автора исследования доктора Наталии Кастано-Родригес (Natalia Castano-Rodríguez) из Университета Нового Южного Уэльса в Сиднее, полученные данные вызывают оптимизм, однако механизм терапевтического действия трансплантации кишечной микрофлоры остается по-прежнему малоизученным. В частности, требуется установить, какие конкретно составляющие кишечного микробиома либо продукты их жизнедеятельности обеспечивают наступление ремиссии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

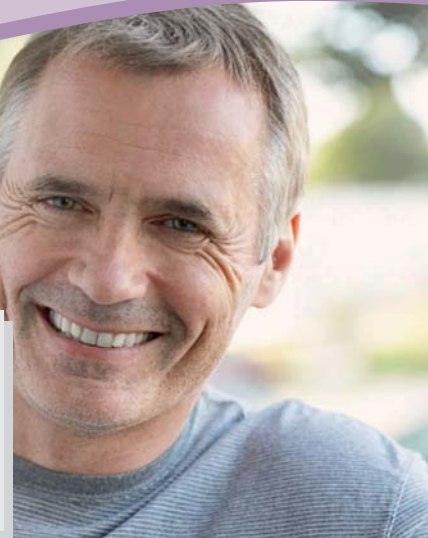
Хотя в 24 из рассмотренных исследований проводилась оценка состава кишечной микрофлоры доноров и реципиентов до и после трансплантации, имеющихся данных достаточно только для того, чтобы подтвердить, что процедура действительно меняет состав и разнообразие микрофлоры кишечника. Для более детального понимания механизмов эффективности ТФМ необходимы новые рандомизированные контролируемые исследования с хорошим дизайном, включающие тщательное изучение генома, метагенома и метаболизма кишечной микрофлоры, отмечает Кастано-Родригес.



КОМБИФЛОКС®

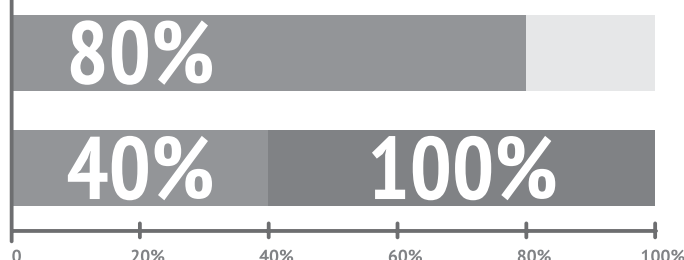
Офлоксацин 200 мг
+ Орнидазол 500 мг

**Комбифлокс – единственный в России
комбинированный препарат, активный в отношении
всего спектра клинически значимых патогенов**



**Рекомендован для внедрения в клиническую практику для
эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью
двенадцатиперстной кишки¹**

- Высокая эффективность в эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в составе комплексной терапии¹
- Хорошая переносимость¹
- Доступная стоимость курса лечения



Эрадикационная терапия эффективна
у 80% пациентов при приеме
препарата в течение 10 дней¹

Рубцевание за 3 недели – у 40%
пациентов, за 4 недели – у 100%¹

Реклама



Показания к применению:

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, в ассоциации с анаэробными микроорганизмами и/или простейшими².

Таблетки № 10, 20. Режим дозирования: 1 таблетка 2 раза в день в течение 7-10 дней

¹ Минушкин О.Н., Зверков И.В. Новые подходы эрадикационного лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с *Helicobacter pylori* (HP) (в печати). ² Инструкция по медицинскому применению препарата

Производитель:
«Микро Лабс
Лимитед»



МЕДИНТОРГ
акционерное общество

Дистрибьютор в РФ: АО «Мединторг»
123103, Москва, пр-т Маршала Жукова, д.74 к.2

+7 (495) 921-25-15
www.medintorg.ru

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР

ДИНАМИКА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКА, НЕКОТОРЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ

В работе приводятся данные о функциональных запорах (ФЗ): определение (в том числе и последнего консенсуса – Рим IV), эпидемиология, диагностика, общие подходы к лечению и результаты использования препарата стимулирующего действия Слабилен, производимого отечественной фирмой «Верофарм». Препарат использован у 30 больных, положительный эффект составил 90%. Достоинством препарата является двойной механизм действия: стимулирующий, осмотический. Патологические эффекты не зафиксированы.

Ключевые слова: запор, функциональный запор, слабительные средства, пикосульфат натрия, Слабилен.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of RF, Moscow
FUNCTIONAL CONSTIPATION, DYNAMICS OF PRESENTATIONS, DIAGNOSTICS, INDIVIDUAL APPROACHES TO THE TREATMENT
The article presents data on functional constipation (FC): the definition (including the one of the last consensus – Rome IV), epidemiology, diagnostics, general approaches to the treatment and the results of using the stimulant drug Slabilen manufactured by the domestic firm Veropharm. 30 patients received the drug, and the positive effect accounted for 90%. The advantage of the drug is a double mechanism action: stimulating and osmotic. No pathological effects have been detected.

Keywords: constipation, functional constipation, laxatives, picosulfate sodium, Slabilen.

Запором считают хроническую (более 48 ч) задержку опорожнения кишечника. Более широкая трактовка понятия позволяет отнести к запору также затруднение дефекации (при сохранении нормальной периодичности стула) [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным различных источников, запором страдают от 2 до 27% населения всех социальных и возрастных групп. Среди пациентов преобладают женщины, жители городов, не занятые физической деятельностью. Распространенность запоров увеличивается с возрастом [2–4]. Однако истинное состояние ситуации остается за пределами точного знания, так как на него оказывают влияние психологический фактор, деликатность жалоб, нежелание отдельных больных сообщать (в том числе и врачу) свои ощущения, связанные с проявлениями запора [1, 5]. В РФ статистика, определяющая распространенность запора, отсутствует, но средние показатели, публикуемые в различных отчетах, аналогичны представленным.

С практической и патогенетической точек зрения различают следующие формы запоров:

1. Органический, вызванный механической обструкцией толстой кишки (опухоль, стриктура, сдавление извне, аномалии развития).
2. Функциональный, вызванный расстройствами функций кишечника.
3. Проктогенный, обусловленный снижением (утратой) рефлекса на дефекацию.

Это важно, так как такое деление четко определяет лечебный подход. Терапевты и гастроэнтерологи в основ-

ном занимаются функциональными запорами, чему и будет посвящено настоящее сообщение.

Определение функциональных запоров было утверждено в согласительном документе «Рим II: Мультинациональный консенсус по функциональным желудочно-кишечным расстройствам», рубрика С3, где он характеризуется как «Персистирующая затрудненная, редкая или кажущаяся неполной дефекация», которая фиксируется на протяжении, по крайней мере, 3 мес. при общей продолжительности не менее 6 мес. (необязательно непрерывных, при этом самостоятельный стул редко возникает без использования слабительных средств).

Консенсус Рим III, рассматривая хронический ФЗ, отмечает, что патогенез ФЗ не связан с известными генетическими, структурными и органическими изменениями кишечника, но должны присутствовать два или более из числа следующих признаков:

- Редкая эвакуация содержимого кишечника (менее 3 дефекаций в неделю).
- Отхождение при дефекации малого количества кала (менее 35 г/сут).
- Кал должен быть сухим и плотным, травмирующим задний проход.
- Ощущение чувства «блока» в прямой кишке (аноректальная обструкция).
- Эвакуация кала сопровождается натуживанием (не менее 25% времени дефекации).

И наконец, консенсус Рим IV определяет ФЗ как функциональное кишечное расстройство, при котором доминируют симптомы затрудненной, нечастой и неполной дефекации. Пациенты с ФЗ не должны иметь критериев синдрома раздраженного кишечника (СРК), хотя абдоми-

нальная боль и/или вздутие могут присутствовать, но они не являются доминирующими. Начало симптомов должно наблюдаться за 6 мес. до установления диагноза, и они должны присутствовать во время последних 3 мес.

Рассматривая динамику определений функционального запора, следует признать, что определение Рим IV максимально точно дает не только определение, но и исключает возможность рассматривать в этой рубрике другие формы ФЗ (вариант СРК с запором), что нередко делалось прежде.

Классификационно ФЗ отнесен в рубрику СЗ (кишечные расстройства), пункт 2 – функциональный запор (СЗ.2).

ДИАГНОСТИКА

Главным постулатом Римского консенсуса IV является определение функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): «...функциональные расстройства ЖКТ являют собой нарушение кишечно-мозгового взаимодействия». Это группа расстройств, классификация которых основана на кишечных симптомах, связанных между собой в любых сочетаниях: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, иммунная дисфункция, изменение микрофлоры кишечника, нарушение работы ЦНС.

Консенсус Рим IV определяет ФЗ как функциональное кишечное расстройство, при котором доминируют симптомы затрудненной, нечастой и неполной дефекации. Пациенты с ФЗ не должны иметь критериев синдрома раздраженного кишечника, хотя абдоминальная боль и/или вздутие могут присутствовать, но они не являются доминирующими

Вторым важнейшим компонентом диагностики является определение ФЗ, данное консенсусом Рим IV: «...ФЗ – функциональное кишечное расстройство, при котором доминируют симптомы затрудненной, нечастой или неполной дефекации». Если мы впервые встречаемся с этой клинической ситуацией, учитывая разнообразие причин и механизмов развития, алгоритм диагностики должен включать следующие этапы [1, 6].

1-й этап:

- Оценка клинических данных (исключение признаков запорного варианта СРК).
- Рентгенологическое исследование кишечника, позволяющее оценить анатомическое состояние толстой кишки (либо ее нормальное строение, либо аномалии положения, идиопатический мегаколон, опухоли, стриктуры, спаечная болезнь).

2-й этап:

- Колоноскопия с биопсией слизистой оболочки для уточнения (или исключения) структурных изменений).
- Оценка состояния моторики кишечника и толстой кишки (в частности).

3-й этап:

■ Специальные методы исследования: электромиография, состояние запирающего аппарата прямой кишки, анальная манометрия, исследование микробного статуса, короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале, изучение электролитного баланса, изучение висцеральной гиперчувствительности с помощью баростата, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

По результатам этих исследований диагноз функционального запора может быть идентифицирован и охарактеризован (уточнен патогенез, способствующие факторы, тяжесть клинической ситуации, выбраны патогенетически обоснованные препараты, определена их суточная доза и продолжительность лечения).

Пример формулировки диагноза:

ФЗ, обусловленный замедленным кишечным транзитом (первичная дисфункция гладкой мускулатуры), висцеральная гиперчувствительность, дисбактериоз толстой кишки II степени тяжести, иммунная дисрегуляция (снижение активности гуморального иммунного ответа), выраженность запора умеренная.

ЛЕЧЕНИЕ

А. Общие принципы лечения ФЗ:

- после уточнения характера питания проводится коррекция диеты (изменяется объем и характер питания, регулируется водный баланс),
- коррекция образа жизни, в основном физической активности (в соответствии с возрастом и активностью кишечника),
- коррекция негативных медикаментозных влияний (отмена, изменение дозы, замена на препараты другой патогенетической группы),
- нормализация моторной функции толстой кишки (прокинетики при гипокинезии или спазмолитики при гиперкинезии толстой кишки),
- применение слабительных средств.

Использование слабительных средств при запорах – далеко не простое дело, а решение об их использовании должно быть не началом фармакотерапии, а венчать конец выбора. Само же лечение следует проводить только под тщательным наблюдением терапевта или гастроэнтеролога.

Б. Говоря о диетах, следует помнить, что причинами формирования ФЗ у детей раннего возраста являются:

- перевод на искусственное вскармливание;
- формирование пищевой аллергии (прежде всего к белкам коровьего молока), нередко эта причина сопровождается и взрослым;
- императивное воспитание туалетных навыков (у детей 1–2 лет);
- болезненность дефекаций с развитием «болезни горшка»;
- начало посещения детского учреждения;
- отсутствие «комфортных» условий для осуществления дефекации.

Эти положения нужно помнить и рассматривать их как важные при выборе лечения запоров у детей.

Диетические рекомендации пациенту с запорами строятся в зависимости от моторной функции толстой кишки. Так, при гипомоторной дискинезии рацион формируется по типу «шлаковой» нагрузки. Освобождению кишечника способствуют овощи, фрукты, ягоды, преимущественно сырые, не менее 200 г/сут, чернослив или курага (8–12 ягод), бананы и яблоки, растительное масло (оливковое, кукурузное) – 1–2 ст. л. натощак (лучше размешать в кефире и принимать на ночь). Гречневая, овсяная, ячневая, перловая каши, мед – 1 ст. л. 2–3 раза в сутки, пшеничные отруби включены в специальные сорта хлеба «Здоровье», «Барвихинский», «Докторский». Количество жидкости следует увеличить до 1,5–2 л/сут. Целесообразно выпивать 1–2 стакана холодной воды (фруктового сока) утром натощак с добавлением 1 ст. л. меда или ксилита.

Из рациона исключить рисовую, манную каши, макароны, вермишель, картофельное пюре, кисели, поскольку эти продукты тормозят опорожнение кишечника.

Вне зависимости от преобладающего типа моторики толстой кишки в рационе питания используют пищевые волокна (отруби, микрокристаллическую целлюлозу, мукофальк (псиллиум) – семенную кожуру подорожника, морскую капусту, биологически активные добавки с высоким содержанием растворимых и нерастворимых волокон). Обязательным условием применения пищевых волокон является соблюдение увеличенного водного баланса, так как они адсорбируют воду, увеличивают бактериальную флору, повышают массу фекалий и изменяют миоэлектрическую активность кишечника, что приведет в равновесие пропульсивные и тонические сокращения мускулатуры толстой кишки. При разрушении пищевых волокон увеличивается образование короткоцепочечных жирных кислот, которые используются как трофический субстрат для энтероцитов (ацетат, пропионат). У пожилых и старых пациентов при наличии сердечной недостаточности эти рекомендации следует использовать с осторожностью. При гипомоторной дискинезии диета более щадящая. Овощи дают в отварном виде, большое внимание уделяется растительным жирам. Пшеничные отруби назначаются в постепенно повышающихся дозах с отработкой оптимального количества, поддерживающего терапевтический эффект.

В образе жизни важно отсутствие утренней спешки, прием «объемного» завтрака, комфортабельный удобный туалет, удобная поза в туалете (с подтянутыми коленями, ноги на маленькой скамеечке), утренняя гимнастика (движение Вальсальвы, имитация езды на велосипеде, самомассаж живота).

В. Лекарственная терапия направлена в первую очередь на регуляцию моторики.

При этом следует помнить, что в основе развития запора могут лежать лекарственные препараты, тормозящие моторику (холинолитики, спазмолитики с широким спектром действия, блокаторы гистаминовых рецепторов и др.). В этом плане следует тщательно собрать лекарственный анамнез и от каких-то групп препаратов следу-

ет отказаться, а какие-то заменить или снизить дозу. После того как проведена коррекция исходной фармакотерапии (вторично влияющей на моторику толстой кишки) и установлен тип расстройства моторики (гипотония, гипертония, расстройство моторики по смешанному типу), назначают «регуляторы моторики» ЖКТ.

Использование слабительных средств при запорах – далеко не простое дело, а решение об их использовании должно быть не началом фармакотерапии, а венчать конец выбора. Само же лечение следует проводить только под тщательным наблюдением терапевта или гастроэнтеролога

В разные периоды мы использовали Мотилиум, Ганатон, Дебридат, Итомед, Тримедат. Все они относятся к группе «регуляторов моторики», а изученные группы больных имели «замедленный транзит» с преобладанием гипотонии толстой кишки. Общее количество больных – 120 (по 30 в каждой группе). Сравнительной оценки мы не проводили, но общая эффективность составила 70–90%. Все эти препараты относятся к группе «рецепторных», и все они при длительном лечении (1,5–2 месяца) характеризуются «ускользанием терапевтического эффекта», что требует либо увеличения дозы препарата, либо замены препарата с иным механизмом действия, либо комбинированного лечения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Все слабительные средства можно разделить на три основные группы.

1. Увеличивающие объем кишечного содержимого:

- пищевые волокна,
- гидрофильные коллоиды (макроголи),
- осмотические: олигосахариды (лактитол, лактулоза, дюфалак); спирты (сорбит, маннитол, глицерил); солевые слабительные (магнезия, глауберова соль и др).

2. Стимулирующие:

- антрагликозиды (препараты сенны, крушины, ревеня),
- производные дифенилметана (бесакодил, дульколак),
- пикосульфат натрия (Гутталакс, Слабилен, ОАО «Верофарм», Россия).

3. Размягчающие фекалии (вазелиновое и другие минеральные масла).

У каждой из указанных групп препаратов есть свои достоинства и недостатки. Для каждой группы должны быть определены больные по характеру расстройства моторики, возрасту, сочетанной патологии, характеру расстройства микрофлоры и др.

Так, гидрофильные коллоиды обладают умеренно выраженным осмотическим действием и увеличивают объем кишечного содержимого. Их недостаток – медленно развивающийся эффект, выраженная гипотония кишки. Препараты данной группы не показаны пациентам с проктогенными запорами.

Осмотические слабительные (сорбит, маннитол, глицерин) и солевые действуют на уровне тонкой кишки и способствуют большому выделению в просвет кишки жидкости, при этом возможна диарея, тканевая дегидратация и потеря электролитов. В настоящее время они используются в комплексной подготовке кишечника к исследованию. Группа «стимулирующих» обладает быстрым эффектом, иногда непредсказуемым, быстрым привыканием и большими издержками, особенно у больных сердечно-сосудистой патологией. Имея ограниченный срок использования, многие препараты требуют тщательного врачебного контроля. Так, метаболиты препарата сенны при длительном применении накапливаются в слизистой оболочке кишечника, нейронах ганглионарных сплетений, что ведет к дегенеративным изменениям гладкой мускулатуры с развитием «инертной толстой кишки». Метаболиты антрагликозидов гепато- и нефротоксичны, обладают мутагенным действием и не должны использоваться длительно, а тем более постоянно.

Сложности использования слабительных средств заключаются в том, что лечение ими требует тщательного контроля, подбора эффективной дозы, своевременного изменения ее или замены. Недостаточный контроль за лечением слабительными может привести:

- к слабому (недостаточному) эффекту;
- чрезмерному эффекту (неуправляемый стул);
- ускользанию эффекта (возврат запоров) и др.

Это ведет к тому, что начинается новый цикл работы с больным (иногда повторное обследование; назначение нового препарата с оценкой эффекта и подбором минимально эффективной дозы, использование сочетанного: регулятор моторики – слабительное; комбинация слабительных с разным механизмом действия). Из группы «стимулирующих» слабительных хотелось бы поделиться опытом использования отечественного препарата Слабилен (ОАО «Верофарм», Россия). Действующим веществом препарата Слабилен является пикосульфат натрия, который путем гидролиза под влиянием сульфатирующих кишечных микроорганизмов переходит в действующую форму, возбуждая нервные структуры кишечной стенки, в результате чего ускоряется продвижение кишечного содержимого. Вторым механизмом действия препарата является уменьшение всасывания электролитов и воды (осмотический эффект).

Слабительный эффект наступает через 6–12 ч после приема. Препарат не всасывается из желудочно-кишечного тракта, не подвергается метаболизму в печени, ускоряет транзит (купирует запор) и формирует ощущение полного опорожнения. Препарат принимается однократно, на ночь. Эффективная доза подбирается индивидуально в зависимости от возраста, продолжительности и выраженности запоров, начальной дозой может быть 10–20 капель, растворенных в воде; при необходимости доза может быть увеличена до 30 капель. Препарат выпускается и в таблетках – 5 мг (суточная доза 5–10 мг, однократно, на ночь).

Наш опыт применения препарата Слабилен составляет группа пациентов, из которых 30 человек – с функци-

ональными запорами, интенсивность запора умеренная – у 20 больных, выраженная – у 10, преобладали женщины в возрасте $45 \pm 7,5$ года. Продолжительность запоров в среднем $10 \pm 4,6$ года, в анамнезе больные использовали препараты разных групп (регуляторы моторики, осмотические слабительные, сочетанную терапию) с нестабильным эффектом, с феноменом «ускользания», требуя постоянной коррекции дозы. Нередко больные, утратив послабляющий эффект препарата, прекращали лечение.

Уточнив патогенез функционального запора, мы назначали Слабилен. Исходной дозой были 5 мг – при умеренном запоре или 10 мг – при выраженном. Эффект купирования запора наступал быстро (при достаточной дозе) – 1–2 дня. Лучше препарат титруется в каплях. При подборе достаточной дозы происходил перерасчет ее на таблетки (это удобнее). Общая эффективность лечения составила 90,3%. Продолжительность лечения 30 дней. Эффект последствия сохранялся на протяжении 2 нед., зависел от продолжительности запора (у больных с меньшей продолжительностью запоров он был более длительным). Побочных эффектов зарегистрировано не было. Препарат Слабилен оценен нами как весьма эффективное слабительное. При коротком анамнезе запоров терапия может быть начата с использования препарата Слабилен; при длительном анамнезе – с использования регуляторов моторики и добавлением стимулирующих слабительных при недостаточной эффективности. Достоинством Слабилена является двойной механизм действия: стимуляция перистальтики и осмотическое действие, что значительно расширяет показания к его использованию.

ВЫВОДЫ

1. Слабилен (пикосульфат натрия) является эффективным слабительным при ФЗ.
2. Имея 2 формы (капли и таблетки), легко титруется эффективная минимальная доза.
3. Исходной дозой Слабилена при умеренном запоре является 5 мг; при выраженном запоре 10 мг.
4. Побочных эффектов при 30-дневном лечении отмечено не было.
5. Эффект последствия составил в среднем 2 нед. (продолжительность зависела от длительности запора). 

ЛИТЕРАТУРА

1. Минушкин О.Н. Хронический запор (определение, эпидемиология, диагностика): современная медикаментозная терапия. *Медицинский совет*, 2015, 13: 100–105.
2. Garrigues V et al. Prevalence of constipation agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in population in Spain. *Am J Epidemiol*, 2004, 159: 520–526.
3. Zembo A Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1360–1368.
4. Pare P et al. An epidemiological survey of constipation in Canada definitions rates demographics and predictors of health care seeking. *Am J gastroenterol*, 2001, 96: 3130–3137.
5. Пасечников В.Д. Функциональный запор, обусловленный замедленным транзитом кишечного содержимого. *Фарматека*, 2003, 10: 16–22.
6. Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н. Запоры и некоторые принципы их лечения. *Клиническая фармакология и терапия*, 1997, 6: 51–53.

СИМПОЗИУМ

«СПЕКТР ПРОБЛЕМ ПАЦИЕНТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ»

В рамках XXIII Объединенной Российской гастроэнтерологической недели, в работе которой приняли участие отечественные и зарубежные врачи различных специальностей, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) академик РАН В.Т. Ивашкин провел симпозиум, посвященный спектру проблем пациента с метаболическим синдромом, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), сердечно-сосудистые осложнения и ятрогенная коморбидность. С докладами на симпозиуме выступили ведущий гастроэнтеролог профессор М.В. Маевская и кардиолог кандидат медицинских наук М.Р. Схиртладзе.

Открывая симпозиум, профессор **М.В. Маевская** представила аудитории результаты собственного клинического наблюдения пациента, страдающего неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ишемической болезнью сердца (ИБС) (многососудистое поражение коронарных артерий и стентирование), у которого развилось желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) на фоне 5-летнего приема ацетилсалициловой кислоты. Возраст пациента при обращении в клинику – 69 лет, жалобы – слабость. Профессор, обратив внимание на универсальность симптома (он может встречаться у пациентов с различными патологиями), рекомендовал использовать шкалу оценки слабости или усталости, в которой необходимо ежедневно заполнять графы, касающиеся активности пациента (умственной и физической) и наблюдать динамику. Чем больше баллов набирает пациент, тем хуже его состояние, при максимальном количестве баллов – 32 – пациент, скорее всего, не сможет себя обслуживать и ограничится пребыванием в постели. В наблюдаемом случае пациент набрал 7 баллов, он отмечал ограничение физической активности, профессиональной деятельности и постоянное чувство слабости.

Профессор отметил, что наблюдал этого пациента с 1997 г., при обследовании был установлен диагноз алкогольного гепатита нетяжелого течения, угрозы жизни не было. Путем длительной абстиненции, которой пациент придерживается до сих пор, удалось решить проблему. С 1997 по 2009 г. он прибавил в весе, и его



М.В. Маевская

индекс массы тела (ИМТ) с 27,5 увеличился до 30,2, в последующие почти 10 лет пациент еще прибавил в весе. Необходимо обратить внимание на то, что в 2009 г. у него возникли ангинозные боли, что послужило причиной экстренной госпитализации и выполнения коронарографии, по результатам исследования был выявлен стеноз передней коронарной артерии в средней трети, выполнено стентирование. После операции пациент вел активный образ жизни. На протяжении всего послеоперационного периода (с 2009 по 2017 г.), как и положено, пациент получал дезагрегантную терапию: сначала комбинацию препаратов – аспирин и клопидогрел, а в последние годы только аспирин, причем в достаточно низкой дозе – 75 мг/сут. Однако в апреле 2017 г. пациент почувствовал себя очень плохо: беспокоила выраженная слабость, предобморочное состояние, стул черного цвета. Он был экстренно госпитализирован в хирургическое отделение, где при эндоскопическом исследовании было выяв-

лено тотальное эрозивно-язвенное поражение желудка, язва луковицы двенадцатиперстной кишки и язва постбульбарная. Пациенту была проведена эндоскопическая локальная терапия и назначены ингибиторы протонной помпы (ИПП). После купирования острого состояния и предотвращения угрозы рецидива кровотечения пациент был выписан и направлен для дальнейшего лечения в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Из анамнеза пациента известно, что на протяжении всего периода наблюдения (с 1997 по 2017 г.) он достаточно много курил, и до этого в течение 10 лет также курил, не обращая внимания на предупреждения врачей о связи курения с атеросклерозом сосудов. При обращении в клинику состояние пациента удовлетворительное, ИМТ 33,2, достаточно большой вес компенсируется высоким ростом, нельзя выявить симптомы абдоминального ожирения, т.к. у пациента хорошо развиты и мышечная масса. Со стороны органов дыхания и кровообращения принципиальных отклонений не выявлено, печень не увеличена. На основании анамнеза, жалоб и объективного осмотра был поставлен предварительный диагноз, который включал 2 компонента: НПВС-ассоциированная гастропатия, эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки; ИБС, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий с ангиопластикой в 2009 г. В качестве фонового заболевания установлено ожирение 1-й стадии по критериям ВОЗ. Осложнением заболевания яви-

лось открывшееся 1 апреля 2017 г. желудочно-кишечное кровотечение, что обусловило развитие постгеморрагической анемии.

При подробном разборе данного клинического случая профессора М.В. Маевская и В.Т. Ивашкин еще раз убедились в правильности постановки основного диагноза – НПВС-ассоциированной гастропатии, т. к. именно это заболевание послужило причиной обращения пациента к врачу. И если вернуться к моменту, когда пациент вызвал скорую помощь, то осложнения именно этого заболевания и представляли угрозу его жизни, что подтверждает анализ крови, констатирующий анемию с истинным железodefицитом (низкий процент насыщения трансферрина, низкий ферритин, низкое сывороточное железо, низкие эритроциты, гемоглобин и гематокрит). Других отклонений от нормы не было. Более того, при оценке липидного спектра было отмечено, что только липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) имели показатель чуть ниже целевой нормы 2,5, который, наверное, для него оптимален с учетом его коронарного анамнеза. Но в целом отклонений от нормы не было и показатели были достаточно низкие.

Гастроскопия, выполненная на 11-й день после кровотечения, показала положительную динамику: осталась одна язва желудка в препилорическом отделе и эрозия слизистой желудка. При гистологическом исследовании этой язвы в последующем никаких данных в пользу злокачественного роста, дисплазии или метapлазии не было.

Профессор подчеркнул, что у пациента с ожирением следует предполагать стеатоз печени, но у данного пациента более серьезное поражение, например, стеатогепатит вряд ли имеет место, поскольку у него абсолютно нормальные биохимические тесты. Кроме УЗИ, была проведена тест-система, где учитывался уровень триглицеридов, значение АГПТ, окружность талии и ИМТ, и если этот показатель больше 60, то с высокой достоверностью можно говорить именно о стеатозе. У данного пациента индекс составил 74, и по УЗИ были выявлены характерные признаки стеатоза –

яркая печень. Ни клинических, ни лабораторных данных в пользу фиброза или цирроза печени у пациента не обнаружено. Главная проблема пациента и его жизненный прогноз в первую очередь определяются стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Усугубило ситуацию осложнение со стороны верхних отделов ЖКТ.

Профессор М.В. Маевская подробно рассказала о лечебных мероприятиях. Сначала полная отмена аспирина в острый период заболевания, но поскольку данному пациенту ни в коем случае нельзя без дезагрегантов, то по согласованию с кардиологами ему назначили аспирин в дозе 75 мг, более того, больному были назначены статины – розувастатин в низкой дозе, но не для снижения уровня ЛПНП, а с противовоспалительной целью и для профилактики образования атеросклеротических бляшек в сосудах. С учетом того, что пациент пожилого возраста и не отказывается от курения, существует угроза атеросклероза периферических артерий, в первую очередь артерий нижних конечностей. Поэтому назначенная комбинация препаратов оправдана.

Профессор М.В. Маевская подробно рассказала о лечебных мероприятиях. Сначала полная отмена аспирина в острый период заболевания, но поскольку данному пациенту ни в коем случае нельзя без дезагрегантов, то по согласованию с кардиологами ему назначили аспирин в дозе 75 мг, более того, больному были назначены статины – розувастатин в низкой дозе, но не для снижения уровня ЛПНП, а с противовоспалительной целью и для профилактики образования атеросклеротических бляшек в сосудах

Если раньше специалисты не уделяли особого внимания стеатозу печени, считая это доброкачественным состоянием, не вызывающим развития цирроза и печеночной недостаточности, то сегодня результатами недавно проведенного исследования доказано, что стеатоз – фактор риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В связи с этим, кроме обязательного снижения веса, нормализации физической активности и правильного питания, необходима медикаментозная терапия урсodeзоксихолевой кислотой. Пациенту был назначен препарат Урсосан в дозе 1 000 мг/сут исходя из массы тела

пациента. Желательно не превышать данную дозировку препарата без необходимости, кроме того, есть исследования, которые советуют также уменьшать дозировку статинов, поскольку УДХК обладает гиполлипидемическим эффектом и нивелирует гепатотоксичность статинов.

Для лечения основного заболевания пациента – НПВС-ассоциированной гастропатии – была назначена комбинация двух препаратов: первый – ингибитор протонной помпы внутривенно в суточной дозе 80 мг, затем пациента перевели на пероральную форму препарата с полной отменой после выписки; второй препарат – гастроэнтеропротектор ребамипид (препарат Ребагит). Механизм действия ребамипида заключается в индукции синтеза простагландинов, т. е. в улучшении защитных свойств слизистой желудка и кишечника, а также в улучшении кровотока в слизистой оболочке желудка, уменьшении ее проницаемости. Вначале пациент получал комбинированную терапию, а потом был переведен на поддерживающую терапию препаратом Ребагит (ребамипид). Для лечения

железodefицитной анемии (ЖДА) пациент получал препараты железа.

Завершая выступление, профессор М.В. Маевская сделала акцент на правильно выбранной тактике лечения данного пациента, ссылаясь на клинические рекомендации гастроэнтерологической ассоциации. Кроме этого, она привела результаты нескольких исследований, демонстрирующих эффективность ребамипида в лечении НПВС-ассоциированных гастропатий и при применении низких доз аспирина. Также профессор обратил внимание на такие факторы, как возраст пациента и курение, которые создают высокий риск кардиоваску-

лярных осложнений. Маевская отметила, что своевременный контроль веса, адекватные физические нагрузки и правильное питание могли предотвратить развитие ИБС, ангинозный приступ и клинически значимый стеноз коронарных артерий.

Далее последовал доклад кардиолога к.м.н. **М.Р. Схиртладзе** на тему «Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома и фактор риска сердечно-сосудистых катастроф». Доктор обратил внимание на то, что о связи метаболического синдрома (МС) и кардиоваскулярного риска известно давно, и в настоящее время специалисты убеждены, что НАЖБП является проявлением МС, а значит, у больных с НЖБП также повышен кардиоваскулярный риск. Докладчик напомнил, что МС – это метаболические, гормональные и клинические нарушения, являющиеся факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. С каждым годом ужесточаются критерии МС, но главным показателем является центральное ожирение. Если раньше окружность талии у женщин 88 см считалась нормой, то в настоящее время более 80 см – признак МС. У мужчин стандарты прежнего времени допускали окружность талии 104 см, а сегодня более 94 см – это признак МС. Также пересмотрены нормы артериального давления (АД): раньше вызывало опасение увеличение давления выше 140/90 мм рт. ст., а сегодня – 130/85. Кроме того, пересмотрены нормы уровня триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, гипергликемии.

М.Р. Схиртладзе привела статистические данные о распространенности ожирения в современном обществе, назвав эту проблему бичом нашего времени. Каждый четвертый россиянин – с ожирением, 39% населения планеты – люди с избыточным весом, почти 40% страдают МС. В России зарегистрировано около 3 млн больных с сахарным диабетом (СД), а по данным эпидемиологических исследований, их число составляет почти 9 млн.

Доктор обратил внимание на то, что факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, НЖБП и МС одни и те же: немодифицируе-



мые – пол, возраст, наследственность; модифицируемые – гиподинамия, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность. Докладчик отметил, что НЖБП – одна из самых распространенных печеночных патологий, каждый третий в популяции страдает НЖБП. В России, по данным исследований 2007 и 2015 гг., отмечался прирост НЖБП на 10%, риск заболевания увеличивается с возрастом и чаще у мужчин. Почти 90% пациентов с ожирением имеют НЖБП, у лиц с СД и дислипидемией почти в 70% случаев диагностируется данная патология. Кроме того, почти в 11 раз увеличивается риск НЖБП при МС, у каждого третьего пациента с НЖБП имеется 3 и более признаков МС.

Доктор привел данные давнего исследования с участием более 15 тыс. пациентов о связи инфаркта миокарда с факторами риска, в котором было установлено, что дислипидемия, СД, АГ, абдоминальное ожирение, гиподинамия являются основными факторами риска наравне с курением, а это и факторы риска НЖБП. Также она рассказала о современных исследованиях, демонстрирующих связь прогрессирования атеросклероза и ИБС с НЖБП, выделив наиболее интересное исследование, в котором участвовали 445 пациентов с острой болью в грудной клетке без ЭКГ-признаков и без биохимических показателей ишемии миокарда или инфаркта. Этим больным было проведено УЗИ, выявившее почти у 40% НЖБП. Одновременно выполнялась мультиспиральная компьютерная коронароангиография, в результате чего неста-

бильная атеросклеротическая бляшка была выявлена в большинстве случаев у пациентов с НЖБП в сравнении с пациентами, не имеющими НЖБП. Таким образом, подтверждена связь между НЖБП и формированием нестабильной бляшки, независимо от выраженности коронарного атеросклероза и традиционных факторов риска, а нестабильная атеросклеротическая бляшка – это морфологическая основа инфаркта миокарда.

В докладе были представлены результаты диссертационной работы О.Н. Корнеевой «Клинические варианты метаболического синдрома», проведенной несколько лет назад в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. В исследовании участвовало 60 пациентов, у которых был установлен стеатоз печени, у каждого пятого пациента – стеатогепатит. Была предложена классификация клинических вариантов МС в зависимости от преобладания той или иной нозологической формы: гипертонический, коронарный, диабетический, печеночный, желчнокаменный, дислипидемический и смешанный. В основе классификации лежала инсулинорезистентность. Однако докладчик подчеркнул, что самыми тяжелыми больными в отделении кардиологии, конечно, являются больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Она привела результаты другой диссертационной работы «Особенности клинического течения ХСН у пациентов с метаболическим синдромом», защищенной в 2016 г. Один из результатов, полученных в ходе работы, свидетельствует о том, что у пациентов с ХСН и МС наблюдалась более высокая, чем у больных с ХСН без МС, частота НЖБП (77%) и фиброза печени (почти 40%). У больных с ХСН и МС также наблюдалась выраженная гипертрофия массы миокарда и толщины эпикардального жира.

Современными исследованиями подтвержден тот факт, что НЖБП является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а статистические данные демонстрируют увеличение риска развития сердечно-сосудистых забо-

леваний при НЖБП в 4 раза, причем у женщин риск в 7 раз выше, чем у мужчин. Доктор М.Р. Схиртладзе констатировала, что больные с НЖБП, к сожалению, не всегда доживают до фиброза, цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы. Смертность у данной категории пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний коррелирует с морфологическими изменениями: при стеатозе – 14%, а при циррозе – уже более 50%. Поэтому гастроэнтерологи и гепатологи должны в любом случае учитывать кардиоваскулярный риск у больных с НЖБП.

Предикторами высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с НЖБП можно считать толщину эпикардального жира, изменение толщины комплекса *intima-media*, структурно-функциональные нарушения сердечной деятельности – гипертрофию миокарда и диастолическую дисфункцию; изменение жесткости сосудистой стенки, удлинение интервала QT по ЭКГ, повышение уровня ГГТ и АЛТ, а также УЗ-признаки стеатоза печени. Но кроме общих факторов риска развития МС, НЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время выявлено огромное количество генетических детерминант. Например, полиморфизм генов адипонектина, адипонутрина и альфалипопротейна С3 приводит к инсулинорезистентности, развитию атеросклероза, сердечно-сосудистым заболеваниям, развитию ожирения и НЖБП.

Главный вопрос, который осветила доктор М.Р. Схиртладзе: чем можно помочь таким больным? Лечение НЖБП – это в первую очередь профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, воздействие на этиологические и патогенетические факторы: изменение образа жизни, двигательной активности, снижение веса, соблюдение диеты, влияние на инсулинорезистентность, дислипидемию, процессы воспаления и окислительного стресса. Соблюдение диеты предполагает снижение калорийности суточного рациона на 700 ккал, за основу рекомендуется брать средиземноморскую диету: рыбу, большое количество овощей, фруктов. Контроль двигательной активности предусма-

тривает ходьбу по 30–40 мин в день 3–4 раза в неделю, т. к. 30 мин ходьбы – это минус 200 ккал. Нормализация липидного профиля означает, что ЛПНП стремятся к отметке менее чем 1,8 ммоль/л, триглицериды – к 1,7, а уровень общего холестерина – к 4,5. Необходимо поддержание АД на уровне ниже 140/80 мм рт. ст., снижение веса в среднем на 5–7%. Известно, что снижение веса на 3–5% уменьшает проявление стеатоза, при снижении на 7–10% уменьшается воспалительная активность печени.

Доктор представил результаты клинического наблюдения пациента 43 лет, поступившего в клинику с жалобами на головные боли, головокружение, слабость, повышение АД, в течение 5 лет максимальное значение достигало 180/100 мм рт. ст., в связи с чем пациент получал амлодипин, но без выраженного терапевтического эффекта. Наследственность не изменена, вредные привычки отрицает. При осмотре выявлено повышение ИМТ до 32, окружность талии 105 см, АД 175/100 мм рт. ст., тенденция к тахикардии – признаки МС. Анализ крови свидетельствовал о повышенном уровне АЛТ и АСТ (больше трех норм), повышении ГГТ, креатинина до 1,03 мг/дл, что соответствует хронической печеночной недостаточности (ХПН) 2-й стадии, глюкоза на верхней границе нормы, изменение липидного профиля в рамках 2В-типа по Фредериксону. На ЭКГ – синусовый ритм, тенденция к тахикардии, по ЭхоКГ – гипертрофия миокарда левого желудочка. УЗИ брюшной полости выявило признаки стеатоза печени. Обращалось внимание на то, что пациент – мужчина, с дислипидемией, абдоминальным ожирением, с неотягощенным семейным анамнезом. Имелись поражения органов-мишеней – миокарда по ЭхоКГ, офтальмологом выявлены изменения глазного дна. Учитывая максимальные цифры АД, можно сказать, что риск кардиоваскулярных осложнений у данного пациента очень высокий. НЖБП в стратификации риска той же гипертонической болезни (ГБ) находится на уровне таких патологий, как ХПН и СД. Определяя патогенез АГ у данного пациента, доктор выявил ожирение и

НЖБП с инсулинорезистентностью в основе. У больного наблюдались атерогенная дислипидемия, повышенный уровень цитокинов и свободных жирных кислот, что приводит к эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции. Кроме того, происходит активация симпатoadреналовой системы, повышается уровень ангиотензина II, повышается гормон лептин, который через ренин приводит к задержке натрия и воды в почках. Активируется локальная ренин-ангиотензин-альдостероновая система в сердце, почках, печени и мозге, что приводит к АГ. Основной диагноз у пациента формулируется как ГБ 2-й стадии 3-й степени очень высокого риска. Но кроме этого, при выявлении общих этиологических и патогенетических связей было определено фоновое заболевание – стеатогепатит. Поэтому больному была назначена модификация образа жизни: низкокалорийная диета, снижение веса, адекватная двигательная активность; фармакотерапия для лечения ГБ – бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, а также диуретики. С учетом того, что у больного более чем в 3 раза повышен уровень АЛТ и АСТ, имеется дислипидемия, ему следовало назначить статины. Однако, согласно рекомендациям Российского общества по изучению инфекционных заболеваний, больным, у которых повышены уровни АЛТ и АСТ более чем в 3 раза, необходимо назначить УДХК сроком на 3 нед., а затем добавить статины. В результате пациенту был назначен препарат Урсосан в дозе 500 мг 3 раза в день на 3 нед., а затем добавлен розувастатин.

В заключение своего выступления доктор М.Р. Схиртладзе привела данные исследования об эффективности и безопасности применения УДХК (препарата Урсосан) на фоне терапии статинами у больных с заболеваниями печени. В исследование было включено 262 пациента, средний возраст составлял 60 лет, все пациенты с повышенным ИМТ. Одна группа на момент начала исследования уже получала статины, а другой группе они были только назначены сроком на 1 месяц. Через месяц к терапии статинами был добавлен

препарат Урсосан. В результате комбинированная терапия (статины + Урсосан) в течение 6 мес. приводила к снижению уровня общего холестерина и ЛПНП в обеих подгруппах у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом, не вызывала нежелательных явлений, к тому же в подгруппе пациентов со стеатогепатитом приводила к уменьшению и нормализации АЛТ.

Заключительным выступлением на симпозиуме стала лекция профессора **В.Т. Ивашкина** на тему «Профилактика и лечение ятрогенных желудочно-кишечных кровотечений на фоне антиагрегантной терапии».

Профессор обратил внимание аудитории на тот факт, что почти треть российского населения относится к группе полиморбидных пациентов, имея признаки ожирения и другие патологии, что неизбежно приводит к возникновению полипрагмазии в лечении. Он подчеркнул, что сочетание полипрагмазии и полиморбидности резко повышает риск развития побочных эффектов и осложнений терапии, отметил ежегодно фиксируемую высокую смертность пациентов от грозного осложнения – тяжелого кровотечения из ЖКТ, преимущественно верхних его отделов. Но в настоящее время нарастают и «оккультные» кровотечения, получившие свое название из-за отсутствия реальных доказательств и способов определения локализации, к ним относятся кровотечения из тонкой кишки и верхних отделов толстой кишки, где эндоскописту сложно в urgentной обстановке провести обследование и осмотреть неподготовленную кишку. Таким образом, речь идет о гастропатии и энтеропатии, которые часто проявляются геморрагическим синдромом, и нередко фатальным.

Профессор В.Т. Ивашкин привел собственные данные из книги 1981 г., подчеркнув их актуальность сегодня. Он остановился на ЖК слизи, эпителиальном пласте и кровотоке, выступающих, по существу, ключевыми факторами в организации барьеро-резистентности желудка и кишки. Докладчик напомнил, что желудочная слизь человека точно соответствует желудочной слизи свиньи, в ее состав



входят гексозы, гексозамины, фукоза и белок; строение слизи, как кишечной, так и желудочной, однотипно, но организация слоев этой слизи в желудке, в тонкой и толстой кишке различается. В желудке и толстой кишке это однослойный муциновый барьер, а в тонкой кишке – двухслойный, что имеет очень большое функциональное значение. Основными клетками, продуцирующими муцин, являются клетки поверхностного эпителия желудка, активно поглощающие глюкозу и сульфат, как строительные блоки желудочной слизи. В тонкой и толстой кишке бокаловидные клетки активно поглощают глюкозу, галактозу и сульфат. Глюкоза и галактоза – это основные субстраты для создания муцина, из них образуются гликопротеиды, гликолипиды и мукополисахариды. Важным компонентом слизистой барьера желудка и кишки является лимфопенический градиент, электрический заряд клеток эпителиального пласта. В основе электрической стабильности, которая важна для сохранения межклеточной стабильности, плотных межклеточных контактов, лежит работа ионных насосов, натрий-калиевых помп. Одним из важных доказательств, критериев того, что муцино-эпителиальный барьер нарушается, служит измерение обратной диффузии водородных ионов. При эксперименте или в научной работе в желудок вводится кислота определенной концентрации, соответствующая примерно pH 1,1. В норме обратной диффузии быть не должно, а у пациентов с поверхностным гастритом наблюдается обратная диффузия, ионы водорода проникают

сквозь эпителиальный барьер, сквозь межклеточные контакты и через клеточную мембрану поверхностного эпителия. При гастрите с атрофией обратная диффузия ионов водорода приводит к ацидификации слизистой и последующим неблагоприятным изменениям, достигая очень значительных размеров.

Профессор напомнил, что поддержание электрических градиентов – один из важных факторов целостности эпителиального барьера. Одним из важнейших механизмов этого поддержания являются натрий-калиевые аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы), которые как в желудке, так и в кишке зависят от концентрации магния, натрия и калия в крови, чем больше их в среде, тем активнее работает помпа. Также АТФ-азы поддерживаются холинергическими влияниями, чем больше ацетилхолина, тем выше активность натрий-калиевой АТФ-азы. Есть безусловная связь этой электрической стабильности с регуляторицей ЖКТ.

Еще одним важным фактором работы защитного барьера является кровоток слизистой желудка и кишечника. Нарушение кровотока приводит к ишемизации и нарушению эпителиального и муцинового барьера. По мере уменьшения скорости кровотока в слизистой обратная диффузия водородных ионов существенно возрастает. На фоне дефицитного кровотока слизистой эта обратная диффузия обязательно приводит к нарушению барьерной функции, например в результате кровотечения.

Кроме факторов, повышающих резистентность слизистой желудка и кишечника, профессор В.Т. Ивашкин перечислил факторы, снижающие их защитную функцию: активация перекисного окисления липидов, тканевая гипоксия, нарушение клеточного водно-электролитного баланса с последующим осмотическим повреждением мембран, взаимодействие антигенов с антителами, нарушение липидного слоя.

Для восстановления и поддержания защитного барьера слизистых, предотвращения желудочно-кишечных кровотечений необходимо выбрать правильную тактику лечения

пациента. Поэтому вторую часть выступления профессор посвятил зарубежным и отечественным данным по клиническому применению и влиянию препарата ребамипид, отнеся его к числу немногих молекул, которые заслуживают доверия и рекомендованы к использованию в клинической практике. Благодаря механизму действия препарата – стимуляции включения активных предшественников муцина (глюкозы, сульфатов) в аппарат Гольджи (что происходит в клетках поверхностного эпителия желудка и бокаловидных клетках кишечника) – повышается продукция муцина. Кроме этого, ребамипид, как показали проведенные уже более 10 лет назад исследования, обладает собственным антихеликобактерным эффектом. Под влиянием ребамипида создается как бы дополнительная прослойка муцина, которая является препятствием для движения этого инфекта к желудочным ямкам и проникновения в желудочные железы. Ребамипид также может блокировать точки связывания хеликобактера с клеточной поверхностью за счет структурного сходства. Антиадгезивные свойства ребамипида неспецифичны по отношению к хеликобактеру, это просто влияние дополнительного слоя муцина.

В настоящее время нарастают и «оккультные» кровотечения, получившие свое название из-за отсутствия реальных доказательств и способов определения локализации, к ним относятся кровотечения из тонкой кишки и верхних отделов толстой кишки, где эндоскописту сложно в ургентной обстановке провести обследование и осмотреть неподготовленную кишку. Таким образом, речь идет о гастропатии и энтеропатии, которые часто проявляются геморрагическим синдромом, и нередко фатальным

Профессор привел данные мета-анализа 6 исследований о совместном применении ребамипида с эрадикационной терапией хеликобактера, проведенных японскими специалистами, которые и являются разработчиками этой молекулы. Было показано на 611 пациентах, что процент эрадикации по протоколу был выше при добавлении ребамипида – 73,3 против 61%.

Эти результаты заинтересовали исследователей, что побудило про-

вести целую серию новых работ, о которых рассказывал профессор В.Т. Ивашкин. В частности, китайские исследователи решили проверить влияние ребамипида на аспирин-индуцированную гастропатию. Одной группе животных вводился аспирин в чистом виде, другой – аспирин и ребамипид. Изучался ядерный антиген пролиферирующих клеток покровного эпителия. Результаты показали, что при назначении аспирина происходят изменения со стороны слизистой, уменьшается содержание этого ядерного антигена, происходит снижение индикатора пролиферации без его восстановления. А назначение аспирина совместно с ребамипидом позволяет сохранить ядерный антиген в пролиферирующих клетках. Таким образом, ребамипид доказал способность поддерживать пролиферативную активность с первого дня приема. Также препарат изначально снижает индикатор пролиферации, но затем снижение сменяется активным восстановлением и высокой пролиферативной активностью эпителия, которая превосходит даже таковую в контрольных группах.

Очень важным исследованием было изучение белков плотных контактов эпителия слизистых оболочек. Было продемонстрировано, что на

чистом аспиристине происходит угнетение продукции этих белков, а в случае назначения аспирина с ребамипидом первоначальное снижение на пятый день сменяется их значительным увеличением. Следовательно, ребамипид обладает защитными свойствами в отношении белков плотных контактов и увеличивает их продукцию.

Профессор также привел результаты, полученные исследователями при изучении влияния ребамипида на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОПРОТЕКТОР

РЕБАГИТ

Ребамипид

первый и единственный индуктор синтеза простагландинов

Рег. уд.: ЛП-001831. Реклама.



НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

- **СТИМУЛИРУЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАЩИТУ И РЕГЕНЕРАЦИЮ СЛИЗИСТОЙ НА ВСЕМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ**
- **ИМЕЕТ ДОКАЗАННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА В ЗАЩИТЕ СЛИЗИСТОЙ ЖКТ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВП**
- **СУЩЕСТВЕННО ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ, ВКЛЮЧАЯ ЭРАДИКАЦИЮ НР**
- **ВОХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖКТ, ЭРАДИКАЦИИ НР И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ***

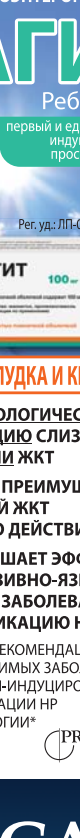
PRO.MED.CS
Praha a.s.

* www.rebagit.ru

УРСОСАН®

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

NEW! Теперь и в форме таблеток в дозе 500 мг



- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Большинство российских исследований УДХК выполнены именно на препарате Урсосан.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование «РАКУР».
** GfK, ноябрь 2016

PRO.MED.CS
Praha a.s.

WWW.URSOSAN.RU

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЯМИ

на содержание простагландинов в тканях. Выяснилось, что чистый аспирин угнетает активность ЦОГ-1, и особенно ЦОГ-2, и снижает содержание простагландина (ПГ) Е-2 в слизистой. Однако добавление ребамипида ведет к тому, что первоначальное угнетение активности ЦОГ и снижение содержания ПГ сменяется повышением активности ЦОГ-2, но не ЦОГ-1. Одновременно увеличивается содержание ПГ Е-2.

Не меньший интерес, по словам профессора В.Т. Ивашкина, вызывает изучение активности бета-катенинового пути регуляции экспрессии. Это основной внутриклеточный сигнальный путь, который обеспечивает пролиферативную активность клеток. Введение аспирина приводит к постепенному снижению содержания бета-катенина на 5-й день и тем более на 10-й. Однако если ввести животному аспирин совместно с ребамипидом, то первоначальное снижение сменяется к 10-му

дню активным увеличением бета-катенина.

Завершая выступление, профессор подвел итог, напомнив о патогенетических эффектах ребамипида в отношении профилактики ЖК-кровотечений при назначении НПВП и аспирина. Ребамипид блокирует отрицательное влияние аспирина на активность ЦОГ-2 и значительно повышает ее активность, что приводит к повышению синтеза ПГ Е-2. В свою очередь, ПГ Е-2 способствует купированию воспаления, улучшает кровоток в слизистой, увеличивает продукцию муцина, способствует заживлению эрозий за счет стимуляции пролиферативной активности эпителиального пласта и восстанавливает функцию плотных контактов. ПГ Е-2 также увеличивает продукцию бета-катенина, который проникает в ядро, связывается с регулятором генетической активности, регулирует определенные гены, которые увеличивают продукцию внутриклеточных

сигнальных молекул и различных факторов роста, тем самым повышая активность клеточного цикла, пролиферацию клеток, синтез белка и регенерацию поврежденных тканей.

Профессор подчеркнул, что ребамипид весьма эффективен при лечении целого ряда других патологий, связанных с проблемами портальной гипертензии и избыточного бактериального роста. Поэтому российские специалисты учли благоприятные эффекты ребамипида и в рекомендации «Рациональное использование НПВП», принятом в апреле 2017 г., а также указали, что при длительном использовании НПВП, при развитии НПВП-гастропатии и при наличии НПВП-энтеропатии дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть прием ребамипида. 

Подготовила Юлия ЧЕРЕДНИЧЕНКО

ОБНАРУЖЕННЫЙ УЧЕНЫМИ БЕЛОК ПОМОЖЕТ УДЕРЖИВАТЬ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА ПОД КОНТРОЛЕМ

Новое понимание того, как клетки реагируют на высокий уровень холестерина, может привести к разработке новых методов защиты здоровья сердца. Американские ученые определили белок, который помогает держать уровень холестерина под контролем на клеточном уровне. Он может стать мишенью в лечении заболеваний, в которые вовлечен метаболизм холестерина. Клетки стремятся избежать повышения уровня холестерина, поскольку они не способны переносить слишком высокие и слишком низкие его показатели. Избыточный уровень холестерина может вызвать воспаление и в конечном счете гибель клеток. Ученых заинтересовало то, как клетки справляются с высоким уровнем холестерина. Это заставило их обратить внимание на эндоплазматический ретикулум, органеллу, окруженную мембраной, с низким уровнем холестерина, которая является особенно уязвимой во время скачков холестерина. В ходе исследования были выявлены несколько молекул, вовлеченных в регуляцию холестерина. Целью ученых стал белок Nrf1, показатели которого повышаются вместе с повышением уровня холестерина. Когда ученые блокируют Nrf1 на мышиной модели, печень увеличивается и заполняется холестерином. Nrf1 контролирует высокий уровень холестерина, соединяясь с ним напрямую. Данное соединение вызывает ряд процессов в клетке, которые сдерживают воспаление и стимулируют вывод холестерина. Высокий уровень холестерина не имеет симптомов, но может привести к атеросклерозу, который является причиной болей в груди, инфаркта миокарда и инсульта. Исследователям удалось показать, что белки NRF1 и

SREBP2 совместно могут поддерживать уровень холестерина в клетках в безопасных узких пределах. Ученые полагают, что результаты их исследования могут помочь разработать альтернативный метод борьбы с высоким уровнем холестерина.

УЧЕНЫМИ ОБНАРУЖЕН ПРОСТОЙ СПОСОБ БОРЬБЫ С ОЖИРЕНИЕМ

Снижение концентрации гормона аспрозина ослабляет чувство голода. Учеными США было выявлено влияние снижения концентрации гормона аспрозина, отвечающего за уровень глюкозы в крови, на ослабление чувства голода и уменьшение количества потребляемой человеком пищи.

Ученые Медицинского колледжа Бейлора в США в ходе проведения клинических наблюдений обнаружили у некоторых пациентов с аномально слабым аппетитом мутацию в гене FBN1. Оказалось, что у данной группы людей отсутствует небольшой фрагмент белка, из которого в организме здорового человека формируется аспрозин. Последующее изучение действия гормона показало, что соединение взаимодействует с нейронами в гипоталамусе. В соответствии с полученными в исследовании данными, аспрозин оказывает различное влияние на два типа нервных клеток — нейроны AgRP, стимулирующие аппетит, и нейроны POMC, подавляющие его. В результате данного воздействия гормон усиливает чувство голода, тем самым заставляя организм требовать больше пищи. Помимо этого, учеными было обнаружено, что люди с избыточной массой тела имеют высокий уровень аспрозина в крови. Ученые также отметили, что уже разработано средство, которое полностью нейтрализует действие гормона, а также проведены первые клинические испытания.



ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

С *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ведутся поиски оптимальной терапии заболеваний пищеварительного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). К числу таких заболеваний относят язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты (атрофический гастрит), функциональную диспепсию, гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Предложены различные антихеликобактерные схемы их лечения, как правило, основанные на применении средств ИПП, антибиотиков, метронидазола в разных дозах и сочетаниях, а также препаратов солей висмута, в основном висмута трикалия дицитрата (ВТД). В статье рассматривается возможность участия в схемах эрадикационной терапии отечественного препарата на основе ВТД Новобисмол®. Приводятся данные исследований, в которых Новобисмол® с успехом применялся в схемах антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью, хроническим гастритом, у пациентов с функциональной диспепсией. Делается вывод, что препарат на основе ВТД Новобисмол® эффективен и безопасен, его применение расширяет возможности лечения заболеваний, ассоциированных с бактерией *H. pylori*.

Ключевые слова: препараты висмута, Новобисмол®, НР-ассоциированные заболевания, лечение.

S.A. BULGAKOV, MD, Prof., Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow
EXPERIENCE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH *H. PYLORI*-ASSOCIATED DISEASES

Efforts are under way to find optimal therapy for *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*)-associated gastrointestinal diseases. Among such diseases are gastric and duodenal ulcers, gastritis (atrophic gastritis), functional dyspepsia, gastropathies induced by non-steroidal antiulcer drugs (NSAIDs). Various regimens for eradication of *Helicobacter pylori* infection are typically chosen on the basis of administration of proton pump inhibitors (PPI), antibiotics, metronidazole in different doses and combinations, as well as bismuth salts products, mainly bismuth tripotassium dicitrate (BTD). The article explores the possibility for participation in the eradication therapy regimens with a domestic BTD-based drug – Novobismol®. The studies showed that Novobismol® was successfully used in anti-*Helicobacter* therapy in patients with peptic ulcer, chronic gastritis, and in patients with functional dyspepsia. It can be concluded that the BTD-based drug Novobismol® is effective and safe, and its use extends the possibilities of treating *H. Pylori*-associated diseases.

Keywords: bismuth products, Novobismol®, HP-associated diseases, treatment.

За время с момента открытия учеными Б. Маршаллом и Дж. Уорреном бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) прошло 35 лет. За это время удалось подробно расшифровать механизмы патогенетического воздействия этой инфекции на органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), определить основные болезни и состояния, в развитии которых принимает участие *H. pylori*, совершенствовать методы диагностики и лечения ряда заболеваний. К заболеваниям, ассоциированным с *H. pylori*, в настоящее время относят язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ), гастриты (атрофический гастрит), функциональную диспепсию (ФД), гастропатии, обусловленные приемом нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), и другие болезни [1].

В настоящий момент инфекционный генез *Helicobacter pylori* (НР)-ассоциированных заболеваний не вызывает сомнений. Бактерии *H. pylori* при попадании в желудок выделяют патогенные для слизистой оболочки вещества и благодаря адгезивным свойствам крепятся к мембранам эпителиальных клеток желудка, вызывая воспаление участка слизистой. В очаг воспаления из кровеносных сосудов поступают лейкоциты, которые вырабатывают активную форму кислорода, которая способна приводить к повреждению эпителия желудка. Поврежденная и воспаленная слизистая оболочка становится очень восприимчивой к кислой агрессии желудочного сока [2].

Еще одним важным механизмом патогенного действия *H. pylori* является выработка бактериями токсинов. Определены штаммы *H. pylori*, имеющие ряд генов, продуцирующих различные цитокины, которые ответственны за развитие ряда форм гастрита, лимфомы желудка и при определенных условиях рака. В последние годы установлено, что в ульцерогенезе имеет значение не только патогенность штамма микроба, но и генетические особенности макроорганизма [2]. Наиболее изученным *H. pylori*-ассоциированным заболеванием, вероятно, является ЯБ. Как уже рассматривалось выше, бактерии *H. pylori* вызывают гиперсекрецию соляной кислоты и гастрина, продуцируют цитокины, повреждающие слизистую оболочку желудка, что приводит к развитию антрального гастрита (гастрита типа В), желудочной метаплазии дуоденальных эпителиальных клеток, попаданию *H. pylori* в двенадцатиперстную кишку, дуодениту, что в дальнейшем может приводить к ЯБ [2, 3]. С момента открытия бактерии *H. pylori* и распознавания ее роли в происхождении ЯБ велись поиски оптимальной терапии заболевания. В настоящее время с учетом роли, которую отводят инфекции *H. pylori* в патогенезе ЯБ и ее рецидивировании, европейскими гастроэнтерологами было принято решение во всех случаях выявления *H. pylori* проводить ее эрадикацию (рекомендации II–V Маастрихтских консенсусов). Применение разработанных эрадикационных схем терапии ЯБ повысило эффективность лечения, сократило сроки заживления язвенных дефектов.

Напомним, что Европейская группа по изучению *H. pylori* и микробиоты (European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG) проводит 1 раз в 4–5 лет рабочие совещания (Маастрихтские конференции), на которых проводится анализ и корректируются диагностические и лечебные мероприятия. Перечислить те или иные варианты антихеликобактерной терапии, предложенные различными авторами и научными группами, и отразить проведенные клинические испытания в одной статье практически невозможно в силу их многочисленности.

В соответствии с рекомендациями, содержащимися в Маастрихтских консенсусах IV и V [1,4], врачам предлагается в лечении ЯБ и других НР-ассоциированных заболеваний пользоваться следующими схемами: 1) стандартная тройная терапия с кларитромицином (7 или 14 дней), состоящая из ИПП + кларитромицин + амоксициллин (или метронидазол); 2) последовательная схема – ИПП + амоксициллин (5 дней), затем ИПП + кларитромицин + метронидазол (5 дней); 3) четырехкомпонентная схема без препарата висмута – ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол (10 дней); 4) четырехкомпонентная схема с препаратом висмута – ИПП + препарат висмута + тетрациклин + метронидазол (10 дней); 5) тройная терапия – ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней). Наиболее распространенной схемой надо признать стандартную тройную терапию, эффективность и безопасность ее доказана в многочисленных испытаниях, включая метаанализы [1]. В этой схеме применяются стандартные дозы ИПП (2 раза в день) в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день и амоксициллином 1000 мг 2 раза в день (последний может быть заменен на метронидазол 500 мг 2 раза в день). Отметим, что этот вариант тройной терапии является единственной эрадикационной схемой, зарегистрированной и утвержденной FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США). До недавнего времени эта схема демонстрировала высокий процент больных, вылеченных от *H. pylori*. Однако в связи с возросшей резистентностью к макролидам и метронидазолу показатели излечиваемости пациентов сократились. Основным фактором, ограничивающим процент эрадикации в ходе тройной терапии, Европейская группа по изучению *H. pylori* рассматривает резистентность инфекции *H. pylori* к кларитромицину. Известно, что уровень резистентности к кларитромицину вырос в странах Западной Европы до уровня, превышающего 20%. При уровне резистентности к кларитромицину в отдельных регионах более 15–20% Маастрихтским консенсусом не рекомендовалось применять тройную терапию с ИПП и кларитромицином, а советовалось пользоваться классической квадротерапией с препаратом висмута или без него [1, 5]. При высокой (более 15%) двойной резистентности к кларитромицину и метронидазолу также советуется квадротерапия с препаратами висмута. Данные отечественных исследователей также свидетельствуют об эффективности стандартной тройной терапии [6–8]. Так же как и в европейских странах, проблема антибиотикорезистентности к кларитромицину в нашей стране прослеживается (уровень 5–11%), однако эти значения не позволяют кри-

тически относиться к тройной терапии. Имеются возможности для повышения эффективности стандартной тройной терапии: назначение удвоенной дозы ИПП дважды в день и увеличение продолжительности терапии с 7 до 14 дней. Повышение эффективности этой схемы терапии может возрастать при добавлении к ней пробиотика *Saccharomyces boulardii* или комбинации штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, а также препаратов висмута (как правило, ВТД в дозе 240 мг 2 раза в сутки или 120 мг 4 раза в сутки) [1, 3, 8]. Сообщается о возможности включения в схемы эрадикационного лечения недавно разработанного препарата ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки с целью повышения его эффективности, для усиления репаративных процессов в слизистой оболочке желудка после окончания основного курса [8]. При низкой эффективности стандартной тройной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин) применяется квадротерапия с препаратами висмута или с фторхинолонами. В настоящее время оптимальной схемой является 14-дневный курс квадротерапии с препаратами висмута, который, независимо от уровня резистентности к метронидазолу, демонстрирует частоту эрадикации на уровне 95%.

Квадротерапия с препаратами висмута уже давно применяется в лечении НР-ассоциированных заболеваний. Ценным качеством этих препаратов является то, что не существует естественной или приобретенной резистентности *H. pylori* к ионам висмута. Сочетание двух базисных средств – ИПП и ВТД с двумя антибиотиками позволяет преодолеть резистентность штаммов *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину [9]. Считается, что включение ВТД четвертым компонентом в схему стандартной тройной эрадикационной терапии повышает ее эффективность на 15–20%. Препараты висмута часто включаются в состав четырехкомпонентной схемы (классическая квадротерапия): ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + препарат висмута 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Этот вариант лечения относится ко второй линии антихеликобактерной терапии. Имеются другие схемы с участием препаратов висмута, относящиеся ко второй линии защиты от бактерий. Известны данные панъевропейского регистра, обобщающие результаты исследований в 31 стране, по оценке применения эрадикационной схемы, составленной из приема эзомепразола (14 дней), амоксициллина, левофлоксацина и препарата висмута. Подобная схема в качестве терапии второй линии была применена в лечении 327 пациентов. При анализе по методу intention – to – treat («намерение лечиться») частота эрадикации составила 85%, при оценке по методу per protocol (по протоколу) – 92% [10].

В настоящее время мы являемся свидетелями возросшего интереса гастроэнтерологов к препаратам висмута. Подтверждением этого является проведение в Магдебурге в 2016 г. симпозиума под названием: «Что нового в эрадикации инфекции *H. pylori*? Ренессанс препаратов висмута». В выступлениях была высоко оценена схема квадротерапии с препаратами висмута, возможность существен-

ного повышения частоты эрадикации у больных, резистентных к кларитромицину (от 38 до 84%) [11]. Получила подтверждение версия, что применение квадротерапии с препаратами висмута наиболее перспективна в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу.

Препараты висмута в терапии заболеваний пищеварительного тракта применяются с XVI в., накоплен большой опыт по возможности лечения диспепсических явлений и ЯБ. В практической гастроэнтерологии использовались различные препараты висмута (висмута субгаллат, висмута субцитрат, висмута субсалицилат). В настоящее время клиницисты предпочитают использовать лекарства на основе висмута трикалия дицитрата (ВТД). В основе интереса врачей к этому соединению лежат его физико-химические свойства и ряд позитивных гастропротекторных эффектов в отношении слизистой верхних отделов ЖКТ. Соединение ВТД является комплексной солью висмута с цитратом (комплексной висмутовой солью лимонной кислоты) [12]. ВТД хорошо растворяется в воде с образованием в кислой среде преципитатов. Оптимальное значение pH для образования преципитата составляет 2,5–3,5. В области дна язвы и эрозий образуется нерастворимый белково-висмутый комплекс, на который не действует желудочный сок и ферменты. Образующееся защитное покрытие прочно фиксируется и может сохраняться на поверхности эрозивно-язвенного дефекта в течение 5–6 дней, в связи с чем создаются наиболее благоприятные условия для заживления язв и эрозий. Связываясь с про-

теогликаном слизистой слоя, препарат препятствует обратной диффузии H, не нарушая при этом естественного обмена других ионов через слизистый гель. Связывание ВТД с муцинами уменьшается при возрастании pH в желудке, и наоборот. Кроме «механической» защиты ВТД повышает синтез простагландинов E2 в слизистой оболочке, в результате чего увеличивается секреция слизи, бикарбонатов, улучшается микроциркуляция, т.е. усиливается устойчивость слизисто-бикарбонатного барьера. Недавно стало известно, что препараты висмута нормализуют соотношение «эпидермальный фактор роста – рецептор», что позитивно влияет на скорость регенерации слизистой. Помимо этого, ВТД обладает выраженным бактерицидным действием в отношении *H. pylori*, что подробно рассматривается в этой статье [8, 12]. Также укажем, что было установлено значение окислительного стресса, провоцируемого инфекцией *H. pylori* в развитии хронического гастрита (ХГ). Висмутосодержащие препараты обладают способностью захватывать свободные радикалы, характерные для окислительного стресса, тем самым дополнительно предохраняя слизистую желудка от повреждений. Цитопротективные эффекты, характерные для ВТД, в сочетании со способностью оказывать бактерицидное действие в отношении бактерии *H. pylori* обусловили широкое применение препаратов на основе ВТД в антихеликобактерной терапии [13, 14].

ВТД является действующим веществом для двух наиболее известных в стране висмутосодержащих лекарств –

ЖЕЛУДОК



ГАСТРИТ

Новобисмол®

Висмута трикалия дицитрат

- ▶ **ВОССТАНАВЛИВАЕТ**
- ▶ **ЗАЖИВЛЯЕТ**
- ▶ **ПОВЫШАЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ**
- ▶ **ДЕЙСТВУЕТ БАКТЕРИЦИДНО**

РЕКЛАМА

РУ ЛП-001879 от 12.10.2017

ВОССТАНОВИТЕЛЬ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

www.novobismol.ru

obl pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Де-Нол (МНН – ВТД, производитель «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды) и Новобисмол® (МНН – ВТД, производитель АО «ФП «Оболенское»). В работе Симаненкова В.И., Захаровой Н.В., Савиновой И.В. [15] проведено сравнительное исследование препаратов Де-Нол и Новобисмол® при проведении эрадикационных схем у больных с НР-ассоциированными заболеваниями. Целью работы явилась оценка эффективности и безопасности «усиленной» (reinforced) терапии для эрадикации инфекции *H. pylori*. В исследование было включено 40 пациентов (мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет). Больные были рандомизированы методом случайной выборки в 2 группы по 20 человек в каждой. Первая группа на фоне приема ИПП 40 мг 2 раза в день («усиленная схема»), кларитромицина и амоксицилина получала ВТД (240 мг 2 раза в день – 10 дней). Первая группа получала ВТД в виде Де-Нола, вторая – Новобисмол®. Контроль эрадикации проводился ¹³С-мочевинным дыхательным тестом и иммунохроматографическим анализом качественного определения антигена НР в фекалиях после окончания лечения. Завершили исследование 34 пациента. В целом по протоколу (per protocol) и по показателю «намерение лечиться» (intention – to – treat) эффективность эрадикации составила 97,1 и 82,5% соответственно. Уровень эрадикации (ИТТ-анализ) на фоне «усиленной» терапии оказался весьма высоким в обеих группах. На основании этого исследования авторы делают вывод, что оба препарата (Де-Нол и Новобисмол®) эффективны в качестве средств для эрадикации НР-инфекции и безопасны при применении (у всех больных отмечались незначительные побочные эффекты в виде потемнения каловых масс – 100%, диареи – 27,5%).

Т.С. Шиндина и соавт. [16] в сравнительном исследовании оценивали эффективность и безопасность препарата Новобисмол® и Де-Нол при лечении 212 больных ЯБ (83 пациента с ЯБЖ, 129 – с ЯБДПК). Все больные были разделены на 2 группы, в которых на фоне лечения препаратами ВТД в схемах антихеликобактерной терапии фиксировался уровень эрадикации и эффективность заживления язвенных дефектов. При подведении итогов работы было отмечено, что значимых различий по срокам рубцевания язвенных дефектов, динамике болевого синдрома и диспепсических проявлений, а также по проценту эрадикации *H. pylori* в конце лечения между рассматриваемыми группами не было. Новобисмол® и Де-Нол не вызывали в ходе исследования серьезных побочных эффектов. Препараты с действующим веществом ВТД актуальны не только в схемах антихеликобактерной терапии при ЯБ, но и в лечении атрофического гастрита. В работах, проведенных в нашей стране [1, 17], были получены позитивные результаты применения схемы квадротерапии с ВТД при лечении атрофического гастрита. В исследовании Е.С. Бурдиной и соавт. [18] квадротерапии препаратом висмута у больных с атрофией слизистой оболочки желудка и сниженной секрецией соляной кислоты эрадикация *H. pylori* достигала 92,6%. Европейские гастроэнтерологи внимательно следят за ситуацией с хроническим гастритом, ассоциированным с инфекцией

H. pylori. В основных положениях консенсуса «Маастрихт V» была констатирована инфекционная природа гастрита [4]. В связи с полиэтиологичностью различных форм ХГ лечение этого заболевания имеет свои особенности. Как правило, оно основано на применении антисекреторных средств, цитопротекторов, включая препараты висмута.

Интерес вызывает работа О.Н. Минушкина и Т.Б. Топчий [19], в которой оценивалась эффективность и безопасность препарата Новобисмол® при лечении основных форм ХГ в фазе обострения (аутоиммунным, НР-ассоциированным и неассоциированным) у 30 больных обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет. Больные составили следующие группы: с аутоиммунным ХГ – 5 пациентов, с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*, – 17, неассоциированным с *H. pylori* – 8. Диагноз ХГ ставился на основании эндоскопических, морфологических и серологических данных. Предъявляемые пациентами жалобы были типичными для ХГ. Лечение различных групп проводилось препаратом Новобисмол® в дозе 240 мг 2 раза в сутки через 40 мин после еды, продолжительность лечения составляла 1 мес. Проведенное исследование ЛС Новобисмол® у больных ХГ продемонстрировало положительную клиническую, эндоскопическую, морфологическую эффективность. Отчетливое купирование болевого синдрома было зарегистрировано в 100% случаев, симптомы желудочной диспепсии купировались в 80% случаев. Только у 4 пациентов (13,3%) сохранилась изжога, а у 2 (6,6%) – чувство тяжести в эпигастрии. Авторы связывали эти проявления с нарушением моторики по типу функциональной диспепсии. На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика морфо-эндоскопического состояния слизистой желудка: улучшилась эпителизация эрозий, уменьшилась степень воспаления и степень обсемененности слизистой бактерией *H. pylori* (особенно в группах с ХГ, ассоциированным и не ассоциированным с *H. pylori*). Значимых побочных эффектов при использовании противоязвенного средства Новобисмол® зафиксировано не было. Авторы делают следующие выводы: Новобисмол® эффективен в лечении ХГ при всех его типах, он рекомендуется для лечения этого распространенного заболевания [19]. Считается целесообразным после курса эрадикационной терапии *H. pylori* при ХГ, в том числе атрофическом, продолжить прием ВТД до 4–8 недель для пролонгации защиты слизистой оболочки желудка [8].

Функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ, является одним из показаний к применению препарата Новобисмол®. К настоящему моменту известно, что монотерапия ВТД (240 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель) эффективна в лечении больных функциональной диспепсией. При этом результаты терапии не зависели от эрадикационной активности препарата ВТД [20]. В консенсусе «Маастрихт V» было принято положение о возможной связи *H. pylori*-ассоциированного гастрита (отдельной нозологической формой) с симптомами диспепсии и их стойком исчезновении у 10% больных после эрадикации [4]. Монотерапия препаратом Новобисмол® снижала диспепсические проявления в группе из 17 больных антральным ХГ, ассоциированным с

H. pylori. Боли в эпигастрии купировались полностью во всех случаях на 5–6-й день приема препарата, также прекратилась отрыжка воздухом и неприятный запах изо рта. Симптомы желудочной диспепсии купировались у 64,7% больных. Чувство тяжести в эпигастриальной области сохранилось у 11,7% больных, жалобы на изжогу оставались у 23,5% после курса лечения, у 2 больных (12%) с начала терапии возникли запоры [19].

Лечение и профилактика НПВП-гастропатий остаются актуальной проблемой клинической медицины. Распространенность этой патологии чрезвычайно высокая. Так, по данным А.Е. Каратеева и В.А. Насоновой [21], среди 2 126 больных стационара, принимавших препараты НПВП, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны выявлялись в 33,8% случаев: единичные эрозии – в 11,6%, множественные эрозии – в 6,4%, язвы – в 15,8%. К настоящему времени значение эрадикационной терапии и (или) использования ИПП при гастропатии, вызванной приемом НПВП, четко определено. В соответствии с рекомендациями IV Маастрихтского консенсуса утверждены следующие положения: а) бактерия *H. pylori* увеличивает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв при приеме НПВС и аспирина в низких дозах; б) эрадикация *H. pylori* снижает риск развития неосложненных и осложненных язв при приеме НПВП и аспирина в низких дозах; в) эрадикация *H. pylori* полезна до начала приема НПВП и обязательна у больных с наличием язвы в анамнезе; г) диагно-

стика *H. pylori* должна быть выполнена всем пациентам, принимающим аспирин. В Маастрихтском консенсусе за *H. pylori* закреплено значение самостоятельного фактора риска развития гастродуоденальных язв при приеме НПВП. Неоднократно показано, что препараты ИПП эффективны в профилактике ЯБ на фоне приема НПВП и в заживлении язв, индуцированных НПВП. В лечении гастропатий, обусловленных НПВП, препараты на основе ВТД, с учетом их цитопротективного действия, применяются достаточно активно. В отечественной работе приводятся данные сочетанного применения ИПП и ВТД в лечении язв желудка, индуцированных приемом НПВП [22]. Комбинация омепразола (20 мг 2 раза в сутки) и ВТД (240 мг 2 раза в сутки) привела к заживлению язв у 68,2% пациентов через 4 недели лечения. Терапия исключительно ИПП оказалась эффективной только у 34,7% пациентов.

В заключение необходимо отметить, что препараты ВТД сейчас переживают новую волну интереса со стороны гастроэнтерологов. Это обусловлено обнаружением у них целого ряда новых позитивных эффектов в отношении слизистой оболочки желудка и возможностями этих средств в эрадикационной квадротерапии (второй, а в ряде случаев первой линии) при лечении ЯБ, а также ряда форм ХГ, проявлений функциональной диспепсии. Присутствие в арсенале врачей отечественного препарата Новобисмол® расширяет возможности лечения НР-ассоциированных заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

- Лапина Т.А., Мутигулина Э.Р., Ивашкин В.Т. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 2013, 5: 74–83.
- Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 848 с.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 2016, 26(6): 45–54.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V (Florence Consensus report). *Gut*, 2016, 10: 1–25.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV (Florence Consensus Report). *Gut*, 2012, 61: 646–664.
- Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь. *Клиническая фармакология и терапия*, 1997, 1: 12.
- Захарова Н.В. Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori*. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 2006, 3: 45–51.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 2017, 4: 4–21.
- Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Современные возможности препаратов висмута в гастроэнтерологии. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 2010, 3: 63–67.
- McNichol A.G., Megraud F., Tepes B. et al. Pan-European registry of *Helicobacter pylori* management (HP – EuReg): interim analysis of the rescue treatment with bismuth, levofloxacin and amoxicillin. *Helicobacter*, 2016, 21(Suppl. 1): 50.
- Megraud F. Overcoming *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Europe with bismuth. Satellite Symposium «The renaissance of bismuth». EHMSG 29 International Work shop. Magdeburg, 2016. Oral presentation.
- Чорбинская С., Гасилин В., Булгаков С. Современные противовязвенные препараты и их взаимодействие с другими лекарственными средствами. М.: Испо-Сервис, 1998. 120 с.
- Augusto AC, Miguel F, Mendonca S et al. Oxidative stress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric disease. *Clin Biochem*, 2007, 40: 615–622.
- Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. Новое в изучении *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт – V» (2016). *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 2017, 27(1): 35–43.
- Симаненков В.И., Захарова Н.В., Савилова И.В. Сравнительное исследование препаратов Де-Нол и Новобисмол в схемах эрадикации у больных с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 1(113): 66–71.
- Шиндина Т.С., Кропова О.Е., Максимов М.Л., Шишлacheва О.В., Лощина Ю.Н. Применение препаратов висмута трикалия дицитрата при воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки. *РМЖ, Болезни органов пищеварения*, 2017, 10: 703–706.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз. М., 2009. 23 с.
- Бурдина Е.С., Минущин О.Н., Зверков И.А. и др. Рациональная фармакотерапия хронического гастрита. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*, 2009, 1: 6–12.
- Минущин О.Н., Топчий Т.Б. Хронический гастрит: новые возможности терапии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2014, 1–2: 15–19.
- Severi C, Abdullahi M, Tari R, Vannellal L, Marcheggiano A, Capocchia D et al. High efficacy of bismuth subcitrate for *Helicobacter pylori* eradication in pangastritis. *Dig. Liver Dis.*, 2009, doi 10.16/j. dld 2008, 11.009.
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных НПВП. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*, 2009, 6: 33–39.
- Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Терапевтический Архив*, 2009, 6: 62–67.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА СРЕДНЕТЕЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Язвенный колит – хроническое заболевание, характеризующееся иммунным диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки с обязательным вовлечением в воспалительный процесс прямой кишки. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений язвенного колита. В России и за рубежом для лечения и профилактики рецидивов язвенного колита активно используются месалазины, имеющие минимум побочных эффектов. Наше исследование показывает высокую приверженность пациентов к приему препаратов 5-АСК и благоприятное влияние применения пероральных препаратов 5-АСК Салофальк и Асacol на поддержание ремиссии у пациентов с язвенным колитом среднетяжелого течения в реальной клинической практике. Это исследование также показало важность долгосрочного приема (по меньшей мере 12 месяцев) препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии и снижения риска рецидива заболевания.

Ключевые слова: Асacol, месалазины, Салофальк, язвенный колит.

O.V. KNYAZEV, MD, A.V. KAGRAMANOVA, PhD in medicine

Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Department of Healthcare

THE RESULTS OF THE USE OF 5-AMINOSALICYLIC ACID AS AN ANTI-RELAPSE AND MAINTENANCE THERAPY ULCERATIVE COLITIS MODERATE SEVERITY IN CLINICAL PRACTICE

Ulcerative colitis (UC) is a chronic disease characterized by immune diffuse inflammation of the mucosa of the colon with mandatory involvement in the inflammatory process of the rectum. The choice of conservative or surgical treatment depends upon the severity of the attack, extent of lesions of the colon, presence of extraintestinal manifestations, duration of disease, efficacy and safety of past therapy and the risk of complications UC. In Russia and abroad for the treatment and prevention of relapses of UC are widely used mesalazine having minimum side effects. Our study shows high adherence of patients to receive drugs 5-ASA and the positive impact of the use of oral medications 5-ASA Salofalk and Asacol for the maintenance of remission in patients UC moderate severity in clinical practice. This study also showed the importance of long-term use (at least 12 months) drugs 5-ASA to maintain remission and reduce the risk of disease recurrence.

Keywords: Asacol, ulcerative colitis, mesalazine, Salofalk.

Список сокращений

5-АСК	– 5-аминосалициловая кислота.
6-МП	– 6-меркаптопурин.
95% ДИ	– 95%-ный доверительный интервал.
ГКС	– глюкокортикостероиды.
ОР	– относительный риск.
СОТК	– слизистая оболочка толстой кишки.
ФКП	– фекальный кальпротектин.

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является диффузным неспецифическим воспалительным заболеванием кишечника неизвестной этиологии, которое характеризуется наличием эрозий и язв в толстой кишке. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек [1]. Распространенность ЯК выше в

северных широтах и на Западе. Заболеваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако увеличивается. Данные о распространенности ЯК в РФ ограничены. Европеиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60–70 лет. Заболеваемость приблизительно одинакова у мужчин и женщин.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [2, 3]. Для поддержания ремиссии больной должен оставаться на противорецидивной терапии [4, 5]. Тем не менее у половины больных ЯК рецидивирует в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет сохраняется

лишь у $\frac{1}{4}$ больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у $\frac{1}{5}$ из них. Только у половины больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении 5 лет. Примерно 20% больных переносят колэктомию в течение 10 лет, 30% – в течение 25 лет [6]. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20% пациентов [3, 7, 8].

Традиционными препаратами первой линии при лечении легких и среднетяжелых форм заболевания для купирования острой атаки и индукции ремиссии, а также для поддержания ремиссии являются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [9–11].

Лекарственная терапия ЯК включает индукцию ремиссии при активной стадии заболевания и поддержание ремиссии после завершения индукции. Настоящие руководства по лечению ЯК рекомендуют поддержание ремиссии препаратами: 5-АСК (пероральные препараты, клизмы, свечи), а также иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-МП), введение инфликсимаба, ведолизумаба и подкожное введение адалимумаба, голимумаба. Поддерживающая схема лечения инфликсимабом, ведолизумабом, голимумабом и адалимумабом рекомендована только в случаях, когда достигнута ремиссия после индукционного курса введения препаратов [12].

В качестве препаратов первой линии для лечения ЯК легкого и среднетяжелого течения одобрены и широко используются следующие препараты 5-АСК: таблетки Сульфасалазин (салазосульфапиридин), одобренные для клинического применения в 1969 г., таблетки Салофальк, таблетки Пентаса, одобренные в 1996 г., а также таблетки Асакол, получившие одобрение в 2009 г. После достижения ремиссии с применением препаратов 5-АСК рекомендовано продолжать их прием для поддержания ремиссии. Многочисленными исследованиями установлено, что препараты 5-АСК превосходят плацебо в качестве поддерживающей терапии ЯК [13]. Относительно доз 5-АСК для поддержания ремиссии в одном исследовании сообщалось, что длительное применение таких же дозировок препаратов, которые использовались для индукции ремиссии, приводит к поддержанию более долгосрочной ремиссии [14, 15], тогда как в другом исследовании было показано, что частота поддержания ремиссии и приверженность пациентов к терапии может различаться в зависимости от доз и частоты приема препаратов [16].

Асакол является эффективным препаратом 5-АСК для лечения ЯК. Недавнее многоцентровое исследование OPTIMUM, проведенное в Японии, продемонстрировало высокую эффективность препарата Асакол в терапии ЯК (в сравнительный анализ были включены препараты Пентаса и Салазопирин) [15]. Из 5 695 включенных пациентов пероральные препараты 5-АСК Пентаса в таблетках использовались у 3 023 человек (53,1%), Асакол – у 2 202 пациентов (38,7%), Салазопирин в таблетках – у 419 пациентов (7,4%), дженерики любого из этих препаратов – у 20 пациентов (0,4%), комбинация пероральных 5-АСК – у 28 пациентов (0,5%), и не указано данных у 3 пациентов (0,1%). Суточная доза препарата Пентаса составила от 250 до 6000 мг/сут, Асакола – от 400 до

4800 мг/сут и Салазопирина – от 500 до 8000 мг/сут. Таблетки Асакол чаще всего применялись в дозе 3600 мг/сут и в ремиссии, и в активной стадии (9 741 пациент в стадии ремиссии, 488 пациентов в активной стадии). При дальнейшем анализе дозировки и частоты было выяснено, что курс Асакола в дозе 3600 мг/сут осуществляли в три приема (696 пациентов, 46,4%, в стадии ремиссии и 473 пациента, 67,3%, в активной стадии).

Частота поддержания ремиссии на 52-й неделе составила 81,9% для Пентасы, 78% – для Асакола и 77,6% – для Салазопирина, и в 3-й группе сравнения не было показано значимого различия между 3 группами ($p = 0,1425$). Частота поддержания ремиссии на 52-й неделе по дозировке и частоте не отличалась значимо между таблетками Пентаса 4000 мг/сут при двукратном приеме и Асаколом в дозе 3600 мг/сут при трехкратном приеме или между Пентасой 2000 мг/сут при однократном приеме и Асаколом 2400 мг/сут при трехкратном приеме.

Сравнение частоты поддерживания ремиссии на 52-й неделе по протяженности поражения и клиническому течению также не выявило существенного различия между Пентасой 4000 мг/сут при двукратном приеме и Асаколом 3600 мг/сут при трехкратном или между Пентасой 2000 мг/сут однократно и Асаколом 2400 мг/сут три раза в сутки [15].

Отсутствие различия в частоте поддержания ремиссии при сравнении однократного приема Пентасы 2000 мг/сут и Асакола 2400 мг/сут при трехкратном приеме, а также между двукратным приемом Пентасы 4000 мг/сут и трехкратным приемом Асакола 3600 мг/сут подтверждает вышеизложенные данные [15].

Результаты данного исследования демонстрируют, что непрерывное применение рекомендуемых доз препаратов, которые успешно способствуют достижению ремиссии в течение 12 месяцев или дольше, может быть фактором снижения риска рецидива при лечении пероральными препаратами 5-АСК.

Цель работы: сравнить результаты применения пероральных препаратов 5-АСК (Асакол и Салофальк) для индукции и поддержания ремиссии у пациентов со среднетяжелым течением ЯК в реальной клинической практике. Мы также изучали факторы риска развития рецидива ЯК за период наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ мы провели сравнительный клинический анализ результатов лечения больных ЯК, получающих месалазины Асакол и Салофальк для системного и местного применения (микроклизмы, суппозитории, ректальная пена). Диагноз ЯК был подтвержден на основании диагностических критериев пересмотра 2017 г. [12].

Изучаемая популяция

При визите в центр в исследование включали пациентов в последовательном порядке, которые получали индукционную или поддерживающую терапию перораль-

ными препаратами 5-АСК (Асакол, Салофальк). Из исследования были исключены пациенты со следующими заболеваниями: тяжелый/фульминантный ЯК в активной стадии, пациенты, перенесшие тотальную/субтотальную колпроктэктомию, пациенты с злокачественными заболеваниями, беременные или пациенты, которые могут забеременеть с высокой вероятностью, и другие пациенты, которые не могли быть включены в исследование. На первом этапе в исследование было включено 94 пациента с ЯК. Однако не все пациенты были включены в аналитические группы по причине прогрессирования заболевания, необходимости назначения ГКС, оперативного вмешательства на первом этапе, к тому же, если в период наблюдения изменялось название пероральных препаратов 5-АСК, доза и частота приема препарата, пациент исключался из исследования.

Проанализировано было 69 больных ЯК, получающих препараты Салофальк (1-я группа) и Асакол (2-я группа) в дозе 4 г/сут. Возраст больных 1-й группы ($n = 32$) составил от 19 до 57 лет (Ме – 36 лет). Возраст больных 2-й группы ($n = 34$) составил от 18 до 60 лет (Ме – 39 лет).

Курильщиков в изученных группах больных было 15,6 и 8,1% соответственно.

Все пациенты обеих групп – 66 (100,0%), включенные в исследование, имели среднетяжелую степень заболевания согласно критериям Truelove-Witts:

- частота стула ≥ 4 раз в сутки;
- пульс ≤ 90 уд/мин;
- температура тела $\leq 37,5$ °C;
- уровень Hb ≥ 105 г/л;
- $CO_2 \leq 30$ мм/ч;
- уровень С-реактивного белка не выше 30 мг/л.

При включении в исследование оценивались следующие демографические показатели пациентов: возраст, пол, рост, вес, год постановки диагноза, классификация по типу заболевания на основании распространенности поражения (тотальный колит, левосторонний колит, проктит), классификация по клиническому течению (первый эпизод, рецидивирующее заболевание, хроническое непрерывное течение), курение. По клиническому течению заболевание классифицировали следующим образом: только одна атака, рецидивирующее течение, при котором чередуются периоды ремиссии и обострения, хроническое непрерывное течение, при котором симптомы присутствуют более чем 6 месяцев от начала заболевания. Курение классифицировали следующим образом: не курит, курит, курил ранее. Пациенты с наличием осложнений любых заболеваний исключались из исследования. Пациенты, у которых в момент включения в исследование был диагностирован ЯК в стадии ремиссии, были также обследованы на предмет длительности ремиссии до включения в исследование.

Более подробно основные демографические и клинические характеристики больных ЯК обеих групп представлены в *таблицах 1 и 2*.

Лечебные мероприятия включали в себя назначение лекарственных препаратов (*табл. 1, 2*), психосоциальную поддержку и диетические рекомендации. Выбор вида

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных ЯК 1-й группы

Показатели	n (%)
Пол (м/ж)	18 (56,25%)/14 (43,75%)
Возраст (лет)	
<20	1 (3,1%)
20–30	8 (25,0%)
31–40	14 (43,7%)
41–50	6 (18,7%)
51–60	3 (9,4%)
61–70	0 (0,0%)
≥ 71	0 (0,0%)
Индекс массы тела	
<18,5	2 (6,2%)
18,5–<25,0	27 (84,6%)
$\geq 25,0$	3 (9,4%)
Курение	
Да	5 (15,6%)
Нет	22 (68,8%)
Курил ранее	5 (15,6%)
Длительность заболевания (годы)	
<5 лет	15 (46,9%)
≥ 5 лет	17 (53,1%)
Характер течения	
Хроническое непрерывное течение, n (%)	4 (12,5%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	28 (87,5%)
Распространенность поражения	
Проктит, n (%)	0 (0,0%)
Левосторонний колит, n (%)	11 (34,4%)
Тотальный колит, n (%)	21 (65,6%)
Обострение заболевания на момент включения в исследование	10 (31,25%)
Ремиссия заболевания на момент включения в исследование	22 (68,75%)
Длительность ремиссии до момента включения в исследование	
<12 месяцев	6 (18,75%)
12–24 месяца	22 (68,75%)
>24 месяцев	4 (12,5%)
Сопутствующая терапия	
Иммуносупрессоры	0 (0,0%)
Анти-ФНО- α	0 (0,0%)
Глюкокортикостероиды	5 (15,6%)
Антибактериальные препараты	8 (25,0%)
Пре- и пробиотики	25 (78,1%)
Топические стероиды	1 (3,1%)
Местные формы 5-АСК	32 (100%)

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики больных ЯК 2-й группы

Показатели	n (%)
Пол (м/ж)	17 (50,0%)/17 (50,0%)
Возраст (лет)	
<20	2 (5,9%)
20–30	8 (23,5%)
31–40	14 (41,2%)
41–50	10 (29,4%)
51–60	3 (8,8%)
61–70	0 (0,0%)
≥71	0 (0,0%)
Индекс массы тела	
<18,5	2 (5,9%)
18,5–<25,0	29 (85,3%)
≥25,0	3 (8,8%)
Курение	
Да	3 (8,8%)
Нет	22 (64,7%)
Курил ранее	9 (26,5%)
Длительность заболевания (годы)	
<5 лет	16 (47,1%)
≥5 лет	18 (52,9%)
Характер течения	
Хроническое непрерывное течение, n (%)	6 (17,7%)
Хроническое рецидивирующее течение, n (%)	28 (82,3%)
Распространенность поражения	
Проктит, n (%)	0 (0,0%)
Левосторонний колит, n (%)	8 (23,5%)
Тотальный колит, n (%)	26 (76,5%)
Обострение заболевания на момент включения в исследование	9 (32,3%)
Ремиссия заболевания на момент включения в исследование	25 (76,5%)
Длительность ремиссии до момента включения в исследование	
<12 месяцев	8 (26,5%)
12–24 месяца	23 (67,6%)
>24 месяцев	3 (8,8%)
Сопутствующая терапия	
Иммуносупрессоры	0 (0,0%)
Анти-ФНО-α	0 (0,0%)
Глюкокортикостероиды	8 (26,5%)
Антибактериальные препараты	11 (32,3%)
Пре- и пробиотики	23 (67,6%)
Топические стероиды	0 (0,0%)
Местные формы 5-АСК	34 (100%)

консервативного лечения определялся тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Целью терапии является достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений ЯК, предупреждение хирургических операций при прогрессировании процесса и развития опасных для жизни осложнений [12].

Наблюдение и оценка пациентов

За весь период наблюдения эффективность достижения и поддержания ремиссии оценивалась при включении в исследование на 12, 26 и 52-й неделе. Пациентов, которых наблюдали более чем 52 недели, включали в анализ оценки. Исходные и средние значения лабораторных и клинических показателей обеих групп пациентов представлены в *таблицах 3–6*.

Эффективность терапии оценивали по индексу Мейо (клинико-эндоскопическому), учитывающему частоту стула, наличие крови в стуле, оценку общего состояния, по лейкограмме, уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, общего белка, С-РБ, сывороточного железа, фекального кальпротектина (ФКП) с интервалом 12, 26 и 52 недели, по наличию ответа на терапию месалазинами через 2 недели, потребности в ГКС, частоте рецидива заболевания в течение 52 недель (*табл. 7*) [17].

Если за период наблюдения изменялось назначение пероральных препаратов 5-АСК, название, доза и частота приема препарата, а также причина коррекции терапии обязательно указывались в документации и пациент выбывал из исследования. Если стадия заболевания или назначение перорального 5-АСК изменялись с момента включения в исследование до 26-й недели, то изменения регистрировались при оценке на 26-й неделе в медицинской карте пациента, а изменения, возникшие после 26-й недели, регистрировались при оценке на 52-й неделе.

Конечные точки исследования

Первичные конечные точки в данном исследовании – клинический ответ на проводимую терапию, снижение уровня основных показателей активности воспалительного процесса (С-РБ, СОЭ, ФКП), позволяющие продолжить терапию препаратами 5-АСК.

Вторичные конечные точки – количество пациентов, у которых сохранялась ремиссия за период наблюдения, включая 52-ю неделю (частота поддержания ремиссии). Частота поддержания ремиссии вычислялась по сумме количества пациентов с ЯК в стадии ремиссии при включении в исследование и сохраняющих ремиссию во время всего периода наблюдения. Число рецидивов – количество рецидивов в год от момента включения пациентов в ремиссии или при включении в исследование пациентов с активной стадией заболевания от первой ремиссии после индукции. Длительность поддержания ремиссии – количество дней от включения пациентов в ремиссии или от индукции ремиссии при активной стадии до первого рецидива или ухудшения самочувствия.

Таблица 3. Исходные клинические и лабораторные характеристики больных ЯК (1-я группа)

№/п	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Палочко-ядерные нейтрофилы, %	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	СО ₂ , мм/ч	Общий белок, г/л	СРБ, мг/л	Сывороточное железо, мкмоль/л	Фекальный кальпротектин, мкг/г
1	9	107	16	7	400	23	64	16,9	8	1880
2	7	106	15	8	450	24	70	10,2	2,8	1100
3	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
4	8	112	16	11	550	22	64	24,5	7,8	1800
5	8	110	14	10	543	26	58	26	1,6	1800
6	8	105	12	8	486	18	68	15,1	7,2	1050
7	7	114	13	6	390	16	68	8,9	11	980
8	7	106	15	8	450	24	70	10,2	2,8	1100
9	6	118	18	10	608	18	62	13,5	10,8	560
10	8	108	10	11	546	24	60	21,5	4,7	780
11	9	106	9	16	408	26	66	6,5	8,6	460
12	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
13	7	106	12	14	473	15	59	10,8	5,4	850
14	8	121	9	10	526	20	66	19,6	10	1060
15	6	102	16	9	384	12	64	8,4	8,4	1960
16	10	118	11	13	451	16	68	12,4	6,7	-
17	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
18	8	107	11	10	564	30	70	23,5	5,6	1800
19	8	118	8	6	448	21	68	19,8	11	1650
20	6	102	16	9	384	12	64	8,4	8,4	1960
21	10	118	11	13	451	16	68	12,4	6,7	750
22	7	112	14	8	516	18	58	20,2	11	540
23	8	103	10	10	428	21	70	16,6	10,8	1150
24	8	110	9	6	371	16	62	18,3	9,5	1860
25	9	106	13	10	469	14	58	7,8	5,3	1640
26	7	115	12	12	543	18	62	11,3	7,6	940
27	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
28	8	107	11	10	564	30	70	23,5	5,6	1800
29	8	118	8	6	448	21	68	19,8	11	1650
30	7	118	16	11	555	22	64	22,2	7,8	1800
31	10	105	12	8	486	18	68	15,5	7,2	1750
32	8	100	14	12	343	36	58	23,8	1,6	1800

Таблица 4. Средние значения основных показателей активности воспалительного процесса больных ЯК 1-й группы

Показатели	$M \pm \sigma^*$
Гемоглобин, г/л	$110,9 \pm 1,1$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$12,2 \pm 0,4$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$10,3 \pm 0,4$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$475,8 \pm 11,6$
СОЭ, мм/ч	$20,6 \pm 0,9$
Общий белок, г/л	$65,3 \pm 0,7$
СРБ, мг/л	$15,5 \pm 1,0$
Сывороточное железо, мкмоль	$7,5 \pm 0,4$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	$1273,1 \pm 87,7$
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	$7,75 \pm 0,19$

* Средняя $\pm$ ошибка.

Кроме этого, во время периода наблюдения также изучали факторы риска развития рецидива ЯК.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; Statistica v. 6,0; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента. При определении рисков рецидива ЯК по методике «заболеваемость» учитывали новые случаи исходов (рецидивов), возникших за время наблюдения в обеих группах больных.

В связи с тем, что согласно руководству по лечению ЯК рекомендуют различные режимы дозирования и приема пероральных препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК, в данном исследовании мы использовали дозу, при которой была достигнута или поддерживалась ремиссия заболевания, а именно 4 г/сут месалазина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 66 (100%) пациентов обеих групп, включенных в наблюдательное исследование и ответивших на терапию месалазинами, на фоне приема 4 г месалазина (Асакол и Салофальк) в течение 12 недель отмечалась положительная динамика, характеризующаяся уменьшением частоты стула, наличия патологических примесей, поло-

жительной динамикой лабораторных показателей. Через 12 недель у больных 1-й группы, ответивших на терапию Салофальком, индекс Мейо в группе в среднем снизился с $7,75 \pm 0,19$ до $2,6 \pm 0,7$ балла. Клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 15 (46,87%) пациентов. У больных ЯК 2-й группы через 12 недель индекс Мейо в среднем снизился с $7,7 \pm 0,18$ до $2,7 \pm 0,7$ балла. Клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 19 (51,3%) пациентов. Динамика основных лабораторных показателей и ФКП представлена в таблице 8.

Через 26 недель у двух пациентов (6,25%) 1-й группы произошел рецидив заболевания, характеризующийся нарастанием диареи, появлением крови и слизи. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния, продолжавшейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, повышением уровня СРБ, СОЭ и прокальцитонина, а также ФКП пациентам были назначены ГКС по схеме в соответствии с клиническими рекомендациями. Во 2-й группе рецидив заболевания произошел у одного пациента (2,9%).

Через 26 недель мы провели интегрированный анализ противорецидивной и поддерживающей терапии больных ЯК. Индекс Мейо в группе больных сохранялся в

АСАКОЛ®
месалазин
целенаправленная доставка

АСАКОЛ®
Месалазин

Устранение воспаления и быстрое заживление
слизистой оболочки у пациентов с язвенным колитом
и Болезнью Крона.

Таблица 5. Исходные клинические и лабораторные характеристики больных ЯК (2-я группа)

№/п	Индекс Мейо (клинико- эндоскопи- ческий), баллы	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	Палочко- ядерные нейтрофилы, %	Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	Общий белок, г/л	СРБ, мг/л	Сывороточ- ное железо, мкмоль/л	Фекальный кальпротек- тин, мкг/г
1	7	114	13	6	390	16	68	8,9	11	980
2	7	106	15	8	450	24	70	10,2	2,8	1100
3	6	118	18	10	608	18	62	13,5	10,8	-
4	8	108	10	11	546	24	60	21,5	4,7	780
5	9	106	9	16	408	26	66	6,5	8,6	460
6	7	118	10	14	498	21	69	12,3	9,1	880
7	8	107	11	10	564	30	70	23,5	5,6	1800
8	8	118	8	6	448	21	68	19,8	11	1650
9	9	104	15	8	402	19	67	12,6	9,3	960
10	7	106	12	14	473	15	59	10,8	5,4	850
11	8	121	9	10	526	20	66	19,6	10	1060
12	6	102	16	9	384	12	64	8,4	8,4	1960
13	10	118	11	13	451	16	68	12,4	6,7	-
14	7	112	14	8	516	18	58	20,2	11	540
15	8	103	10	10	428	21	70	16,6	10,8	1150
16	8	110	9	6	371	16	62	18,3	9,5	1860
17	9	106	13	10	469	14	58	7,8	5,3	1640
18	7	115	12	12	543	18	62	11,3	7,6	940
19	10	120	16	15	398	14	68	8,9	9,4	1100
20	8	118	10	13	450	18	64	10,2	6,9	560
21	8	113	14	10	550	22	66	13,5	11	780
22	6	110	18	6	479	18	59	21,4	10,1	550
23	9	100	12	12	469	26	67	12,4	9,4	1800
24	7	102	9	16	428	16	68	19,7	7,8	1610
25	10	114	12	9	473	24	70	11,8	9,1	1500
26	6	111	16	11	564	21	69	8,9	10,1	860
27	8	104	11	14	408	19	66	16,7	11	970
28	8	106	15	15	546	23	60	18,5	9,3	1100
29	7	118	9	9	608	15	62	13,4	6,2	540
30	8	121	10	16	450	16	70	16,3	5,4	780
31	9	114	14	13	390	21	68	18,1	8,7	960
32	8	105	12	8	486	18	68	15,1	7,2	1050
33	8	110	14	10	543	26	58	26	1,6	1800
34	8	124	10	11	398	16	66	13,6	11	-

Таблица 6. Средние значения основных показателей активности воспалительного процесса больных ЯК 2-й группы

Показатели	$M \pm \sigma^*$
Гемоглобин, г/л	$111,35 \pm 1,1$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$12,5 \pm 0,46$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$10,6 \pm 0,49$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$470,7 \pm 11,4$
СОЭ, мм/ч	$19,45 \pm 0,7$
Общий белок, г/л	$65,3 \pm 0,65$
СРБ, мг/л	$14,35 \pm 0,8$
Сывороточное железо, мкмоль	$8,28 \pm 0,43$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	$1056,8 \pm 72,14$
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	$7,7 \pm 0,18$

* Средняя $\pm$ ошибка.

среднем на уровне 2,3–2,35 балла. Увеличилось количество больных с заживлением слизистой оболочки кишки до 19 пациентов с ЯК в 1-й и 2-й группе. Таким образом, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 59% больных ЯК в 1-й группе и 55,9% во 2-й. Основные клинико-лабораторные показатели в среднем оставались в пределах референсных значений (табл. 8).

Через 10–12 месяцев от начала терапии Салофальком рецидив заболевания произошел у двух больных (6,25%), достигших клинической ремиссии ЯК: индекс Мейо повысился до 10–12 баллов, частота стула до 8–12 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 90–100 г/л, лейкоцитоз – $13\text{--}19 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 36–40 мм/ч, СРБ – 21–38 мг/л, сывороточное железо – 6–8 мкмоль/л, уровень ФКП составил > 1800 мкг/г. Больным назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах (табл. 9).

Во второй группе пациентов в период между 7 и 12 месяцами наблюдения рецидив произошел у 4 больных ЯК (11,7%), достигших клинической ремиссии ЯК. Индекс

Мейо повысился до 10–11 баллов, частота стула – до 8–12 раз в сутки с примесью крови, гемоглобин снизился до 88–101 г/л, лейкоцитоз – $16\text{--}22 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 30–45 мм/ч, СРБ – 14–20 мг/л, уровень ФКП составил во всех случаях > 1800 мкг/г. Пациентам назначена терапия ГКС в рекомендуемых дозах, одному – терапия ГИБП (табл. 9).

Таким образом, через год от начала терапии Салофальком клиническая ремиссия сохранялась у 9 (28,1%) больных из 32, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 19 (59,4%) пациентов с ЯК, у 4 (12,5%) произошел рецидив в течение года наблюдения. Во второй группе больных ЯК, получавших Асакол, клиническая ремиссия сохранялась у 9 (26,5%) больных из 29, ответивших на терапию, клинико-эндоскопическая ремиссия – у 20 (59,8%) пациентов с ЯК, у 5 (14,7%) произошел рецидив в течение года наблюдения.

Ito и др. сообщали о поддержании ремиссии в течение 1 года у 76–80% пациентов, принимающих пероральные формы 5-АСК [19]. В нашем исследовании, которое было наблюдательным, частота поддержания ремиссии на 52-й неделе у пациентов, принимающих пероральные 5-АСК в дозе 4 г/сут, составила около 90%: 85,3% для Асакола, 87% для Салофалька. В сравнении групп не было показано значимого различия между ними ($p = 0,84$) (рис.).

Рисунок. Частота поддержания ремиссии в течение 52 недель

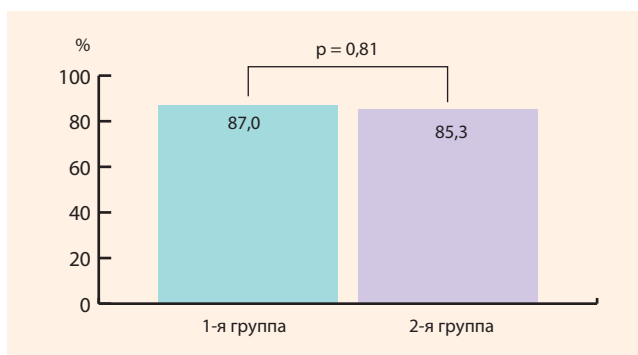


Таблица 7. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2-й день, больше обычной	На 3–4-й день, больше обычной	На 5-й день, больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder *)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.

* Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder применяется для оценки эндоскопической активности ЯК [18].

Таблица 8. Динамика клинико-лабораторных показателей в группах больных ЯК через 12, 26 и 52 недели

№ п/п	Показатели	12 недель		26 недель		52 недели	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1	Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	2,6 ± 0,7	2,7 ± 0,7	2,3 ± 0,3	2,35 ± 0,7	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,3
2	Гемоглобин, г/л	120 ± 7,5	118 ± 6,1	122 ± 7,4	130 ± 9,5	121 ± 6,6	124 ± 7,1
3	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,3 ± 0,3	6,9 ± 0,4	7,1 ± 0,3	6,8 ± 0,6	8,1 ± 0,9	7,9 ± 0,8
4	Палочкоядерные нейтрофилы, %	4 ± 0,2	5 ± 0,6	7 ± 0,2	7 ± 0,3	6 ± 0,2	6 ± 0,6
5	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	300 ± 14,7	280 ± 12,1	340 ± 18,8	310 ± 12,3	270 ± 9,3	290 ± 10,0
6	СОЭ, мм/ч	11 ± 0,7	10 ± 0,6	12 ± 0,3	11 ± 0,9	9 ± 0,9	10 ± 0,7
7	Общий белок, г/л	68 ± 1,5	70 ± 1,9	66 ± 1,7	69 ± 1,8	67 ± 1,1	66 ± 1,8
8	СРБ, мг/л	7,7 ± 0,9	8,0 ± 0,5	8,4 ± 0,6	9,0 ± 0,8	6,0 ± 0,7	6,1 ± 0,9
9	Сывороточное железо, мкмоль/л	9,7 ± 2,1	10,1 ± 2,3	12,0 ± 3,1	12,7 ± 2,7	12,4 ± 2,1	13,3 ± 2,9
10	Фекальный кальпротектин, мкг/г	580 ± 88,1	530 ± 86,3	260 ± 33,4	280 ± 40,7	110 ± 20,1	120 ± 28,6

ЧАСТОТА РЕМИССИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕПАРАТОВ, ДОЗИРОВОК, ЧАСТОТЫ, ПРОТЯЖЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Частота поддержания ремиссии на 52-й неделе по частоте не отличалась значимо между Асаколом в таблетках 4000 мг/сут при двукратном приеме и Салофальком в дозе 4000 мг/сут при четырехкратном приеме или между Асаколом 4000 мг/сут при четырехкратном приеме и Салофальком 4000 мг/сут при двукратном приеме, а также в зависимости от применения сопутствующих препаратов.

Сравнение частоты поддержания ремиссии на 52-й неделе по протяженности поражения и клиническому течению также не выявило существенного различия между Асаколом 4000 мг/сут и Салофальком 4000 мг/сут.

Число пациентов в активной стадии при включении в исследование, которые достигли ремиссии в результате индукционной терапии, и число пациентов в стадии ремиссии при включении в исследование, которые имели рецидив за время периода наблюдения и затем достигли ремиссии в результате индукционной терапии, составило 57 (86,3%) человек.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЦИДИВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Согласно литературным данным, наиболее высокий риск рецидива ЯК имеют пациенты, у которых длительность ремиссии до включения в исследование составляет 12 месяцев и менее, а также пациенты с ЯК с тотальным поражением [15]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании. Из четырех пациентов 1-й группы, у которых произошел рецидив ЯК в течение 52 недель, в трех случаях (75,0%) это были больные с длительностью ремиссии менее года ($OR = 13,0$ [95% ДИ 1,62–104,2], $p = 0,016$). Во 2-й группе в 100% случаев рецидив также произошел среди пациентов, находившихся в ремиссии 12 месяцев и менее ($p = 0,0001$). И наоборот, значительно более длительное поддержание ремиссии было отмечено у пациентов с предшествующей сохраняющейся ремиссией от 12 до ≥ 24 месяцев. Следует отметить, что 66,7% ($n = 6$) пациентов с рецидивом ЯК, произошедшим в течение 52 недель наблюдения, имели тотальное поражение ($OR = 0,62$ [95% ДИ 0,17–2,19], $p = 0,74$) и 88,9% ($n = 7$) не достигли полного заживления СОТК, т. е. клинико-эндоскопической ремиссии ($OR = 7,58$ [95% ДИ 1,75–32,95], $p = 0,004$).

Таблица 9. Частота рецидивов в группах пациентов, получающих препараты 5-АСК в течение 12, 26 и 52 недель

	1-я группа		2-я группа		ОР	95% ДИ	p
	Ремиссия/п, %	Рецидив/п, %	Ремиссия/п, %	Рецидив/п, %			
12 недель	32/100,0%	0/0,0%	34/100,0%	0/0,0%	-	-	-
26 недель	30/93,75%	2/6,25%	33/97,1%	1/2,9%	0,97	0,87–1,07	0,6
52 недели	28/87,5%	4/12,5%	29/85,3%	5/14,7%	1,03	0,85–1,24	0,54

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ПРИЕМУ ПРЕПАРАТОВ

Приверженность пациента к приему пероральных препаратов 5-АСК оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы-опросника по приверженности к приему пероральных препаратов. Полная приверженность к приему препарата в рекомендуемых дозах составила 93,75% (30/32) среди пациентов первой группы и 85,3% (29/34) среди пациентов второй группы при включении в исследование на 12-й неделе, что подтверждает чрезвычайно благоприятную приверженность пациентов. К 52-й неделе удовлетворительная приверженность к приему препаратов сохранялась и составила 87,5% (28/32) и 85,3% (29/34) соответственно. Приверженность к приему препаратов в зависимости от частоты в данном исследовании не изучалась. Однако следует отметить, что полученные результаты указывают на хорошую приверженность пациентов относительно рекомендуемой дозировки приема препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показывает стабильно высокую приверженность пациентов к приему анализируемых препаратов и благоприятное влияние применения пероральных препаратов 5-АСК на поддержание ремиссии у

пациентов с ЯК среднетяжелого течения в реальной клинической практике. Это исследование также показало важность долгосрочного приема (по меньшей мере 12 месяцев) препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии и для снижения риска рецидива заболевания. В работе было показано, что пациенты с ремиссией в течение 12 месяцев или дольше до включения в исследование имели более низкий риск рецидива, чем те, у которых ремиссия была менее 12 месяцев, а также еще раз продемонстрировано, что заживление СОТК в ближайшие сроки от начала противорецидивной терапии является благоприятным фактором течения ЯК.

Эффективность применения препаратов Асacol и Салофальк для системного применения в дозе 4 г/сут сопоставима по клиническому ответу на терапию, продолжительности ремиссии, частоте рецидивов заболевания в течение 12 месяцев наблюдения, а также частоте заживления СОТК.

Задачей нашего исследования было изучение результатов применения пероральных препаратов 5-АСК для поддержания ремиссии ЯК среднетяжелого течения в реальной клинической практике. Мы не изучали данные по безопасности препаратов и не анализировали приверженность к приему препаратов 5-АСК в зависимости от демографических и социальных факторов. Данной проблеме будет посвящено отдельное исследование. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1785-94.
2. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*, 2013, 2: 42-46.
3. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2006, 16(3): 58-62.
4. Халиф И.Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). *Колопроктология*, 2006, 2: 31-33.
5. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2012, 6: 991-1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
6. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*, 1994, 107: 3-11.
7. Michelassi F, Fichera A, Kirshner JB (Ed.). *Inflammatory Bowel Disease*. 5-th ed. Philadelphia, 2000: 616-626.
8. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 400 с.
9. Travis SP, Stange EF, Lemann M et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis*, 2008, 2: 24-62.
10. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 601-16.
11. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5: 113-23.
12. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. [и др.]. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017, 1(59): 6-30.
13. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-Aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 9: CD000544.
14. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, Mikhailova TL, Horynski M, Bátorvsky M, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 313-22.
15. Masakazu Nagahori, Shuji Kochi, Hiroyuki Hanai, Takayuki Yamamoto, Shiro Nakamura, Soji Omuro, Mamoru Watanabe, Toshifumi Hibi. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multicenter study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol*, 2017 Apr 4, 17(1): 47. doi: 10.1186/s12876-017-0604-y.
16. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 762-9.
17. D'Haens G, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, 132 (2): 763-86.
18. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*, 1987, 317(26): 1625-9.
19. Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Aida Y, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1575-82.

В.Г. МОРОЗОВ¹, д.м.н., профессор, Е.С. МАЛОВА¹, д.м.н., Л.М. ТОПОРНИНА¹, Е.В. ЖАРКОВА¹, А.А. РЫБКИНА¹, Л.Н. ФИНЬКО², к.м.н., А.М. КАЛЫШЕНКО³, П.Е. ТКАЧЕНКО⁴, А.А. ИШМУХАМЕТОВ^{4,5}, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

¹ Медицинская компания «Гепатолог», Самара

² Медицинский университет «Реавиз», Самара

³ Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

⁵ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ С НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представлен клинический случай пациента с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью в исходе хронического гепатита С (ХГС), 1в генотип, который получил противовирусную терапию (ПВТ) в составе комбинированного препарата омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир (Викейра Пак) и рибавирина (Рибавирин-СЗ) в течение 12 недель с достижением устойчивого вирусологического ответа. Через 48 недель после окончания противовирусного лечения хронической инфекции у больного развился острый вирусный гепатит, вызванный генотипом 3а вируса гепатита С. На 18 день пребывания больного в стационаре на фоне высокой воспалительной активности был назначен курс ПВТ в составе софосбувира 400 мг/сут и даклатавира 60 мг/сут на 12 недель. Переносимость препаратов была хорошая, достигнут биохимический и устойчивый вирусологический ответ.

Ключевые слова: острый гепатит С, хронический гепатит С, цирроз печени, противовирусное лечение.

V.G. MOROZOV¹, MD, Prof, E.S. MALOVA¹, MD, L.M. TOPORNINA¹, E.V. JARKOVA¹, A.A. RIBKINA¹, L.N. FINKO², MD, A.M. KALISHENKO³, P.E. TKACHENKO⁴, A.A. ISHMUKHAMETOV^{4,5}, MD, Prof, corresponding member of the RAS

¹ Medical Company Hepatolog, Samara

² Medical University Reaviz, Samara

³ Samara Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M.Semashko, MoH RF

⁵ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow

ACUTE HEPATITIS C ON THE BACKGROUND OF LIVER Cirrhosis IN THE OUTCOME OF CHRONIC HEPATITIS C: CLINICAL CASE

A patient with Child-Pugh B cirrhosis as the outcome of chronic hepatitis C (HCV), genotype 1b was treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (Viekira Pak) and ribavirin (Ribavirin-SZ) for 12 weeks with achievement of sustained virological response. 48 weeks after the end of the antiviral treatment the patient developed acute viral hepatitis with high level of liver aminotransferases caused by the hepatitis C virus genotype 3a. On day 18 of hospitalization antiviral therapy with sofosbuvir 400 mg per day and daclatasvir 60 mg per day for 12 weeks was administered. Drug tolerance was good, biochemical and sustained virological response was achieved.

Keywords: acute hepatitis C, chronic hepatitis C, liver cirrhosis, antiviral treatment.

В мире насчитывается около 180 млн лиц, у которых обнаруживаются антитела к вирусу гепатита С (ВГС), при этом хроническим гепатитом С (ХГС) страдают не менее 71 млн человек [1, 2]. Примерно 399 000 человек ежегодно умирают от последствий ХГС, в основном от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3]. В то же время глобальная заболеваемость острым вирусным гепатитом С (ОГС), в результате которого у 55–85% больных и развивается хронический инфекционный процесс, остается неизвестной. По оценкам специалистов, в мире ежегодно число заболевших ОГС может достигать 6 400 000 человек [2, 4]. Во многих странах регистрация случаев ОГС осуществляется регулярно, хотя и не отражает истинную

заболеваемость. Так, в США в 2014 г., по данным официальной статистики, было зафиксировано 2 194 случая ОГС в 40 штатах (0,7 на 100 000), тогда как, по экспертным оценкам, это количество составляет не менее 30 500 случаев [5]. Подобная ситуация обусловлена стертым клиническим течением ОГС, в связи с чем большинство случаев острой инфекции остается нераспознанным. Официальная заболеваемость ОГС в РФ с 2011 по 2016 г. представлена на графике (рис. 1). Показатели колеблются от 1,24 до 1,55 на 100 000 населения, что составляет в абсолютном выражении 1 807–2 216 случаев в год (рис. 2) [6]. В Самарской области заболеваемость ОГС составляет 1,09–2,12 на 100 000 населения с регистрацией 35–68 случаев в год [7].

В связи с незначительным числом регистрируемых случаев ОГС в научной литературе практически отсутствует системный анализ особенностей течения инфекции в зависимости от возраста, пола, способов заражения, сопутствующих заболеваний и пр. Этим же объясняются разные подходы к лечению, в т. ч. к определению показаний, сроков и схем противовирусной терапии ОГС.

С трудностями определения тактики ведения ОГС нам пришлось столкнуться у больного, страдающего циррозом печени в исходе ХГС.

Больной С., 74 года. Впервые диагноз ХГС установлен в 1992 г. Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что пациент в 1970 г. вместе с другими донорами принимал участие в прямом переливании крови больному с острой кровопотерей. Спустя несколько месяцев (в пределах инкубационного периода) у пациента С. и нескольких доноров развилась симптоматика желтушной формы острого вирусного гепатита. Позже в крови пациента обнаружился маркер инфицирования вирусом гепатита В, а с начала 1990-х годов – антитела к вирусу гепатита С (ВГС) и РНК ВГС генотипа 1в.

Противовирусная терапия (ПВТ) проводилась трижды: Интроном А и Рибавирином в 1997 г. в течение 4 недель, ПегИнтроном и Ребетолом – в 2006 и 2011 гг. длительностью 5 и 10 недель соответственно. Во всех случаях курс терапии прерывался из-за нежелательных явлений (депрессия, нарушения ритма сердца и др.). Систематически пациент получал патогенетическую терапию.

Около 8 лет назад впервые диагностирован цирроз печени с портальной гипертензией и варикозным расширением вен пищевода (ВРВП) 1–2 ст. Кроме того, в анамнезе у пациента – пневмония, рак почки и нефрэктомия справа в 1997 г., ИБС, стабильная стенокардия напряжения, желудочковая экстрасистолия, ХСН IIA, гипертоническая болезнь 2 ст., облитерирующий атеросклероз БЦА, сахарный диабет 2 типа, артрозо-артрит коленных суставов, протезирование правого тазобедренного сустава, хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, фаза латентного воспаления, ХБП II, аденома предстательной железы, ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, хронический билиарнозависимый панкреатит с внутрисекреторной недостаточностью. Больной постоянно принимал инсулин, гипотензивные и антиаритмические препараты.

В марте 2015 г. пациент обратился в медицинскую компанию «Гепатолог» в связи со значительным ухудшением самочувствия, предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, тяжесть в правом подреберье, нарушение сна, тревожность.

В мире насчитывается около 180 млн лиц, у которых обнаруживаются антитела к вирусу гепатита С, при этом хроническим гепатитом С страдают не менее 71 млн человек

Объективное обследование. Общее состояние средней тяжести. ИМТ 33,6 кг/м². Отмечены пальмарная эритема, телеангиоэктазии на коже груди, мелкий тремор пальцев рук, галитоз («печеночный» запах изо рта). Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет, АД 140 и 80 мм рт. ст., пульс 80 в минуту, единичные экстрасистолы. Печень 11–9–8 см по Курлову, край острый, плотный, пальпируется нижний полюс селезенки.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований позволили выявить анемию легкой степени (эритроциты – $3,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 111 г/л), тромбоцитопению (тромбоциты – $110 \times 10^9/л$), умеренную биохимическую активность воспалительного процесса в печени (АЛТ – 121 ед/л, АСТ – 195 ед/л, ГГТП – 91 ед/л), снижение синтетической (альбумин 27 г/л, МНО 1,27) и детоксикационной функции печени (аммиак 111 мкмоль/л при норме 18–72 мкмоль/л). Повышение аммиака крови в сочетании с тремором пальцев рук и галитозом было расценено как проявление 1 стадии печеночной энцефалопатии (ПЭ). Выделительная функция почек была сохранена (клиренс креатинина 91 мл/мин). Другие лабораторные показатели крови находились в пределах референсных значений: лейкоциты – $6,89 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $4,08 \times 10^9/л$, общий билирубин – 10 мкмоль/л, связанный билирубин – 5 мкмоль/л, протромбиновое время (ПВ) 16,1 с (N 12,6–16,7 с). В крови обнаруживалась РНК ВГС 1в генотипа в количестве 3 834 517 МЕ/мл по данным ПЦР (тест-система производства АО «Вектор-Бест», чувствительность 5 МЕ/мл). По данным УЗИ свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Стадия фиброза печени по результатам эластометрии печени составила

Рисунок 1. Заболеваемость острым гепатитом С в РФ и Самарской области на 100 000 населения

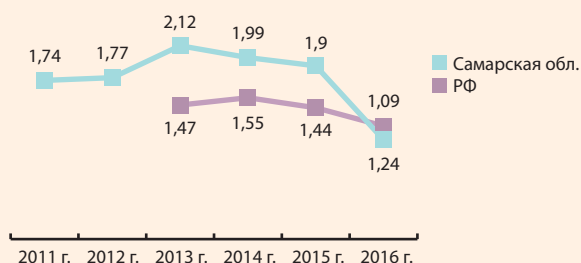
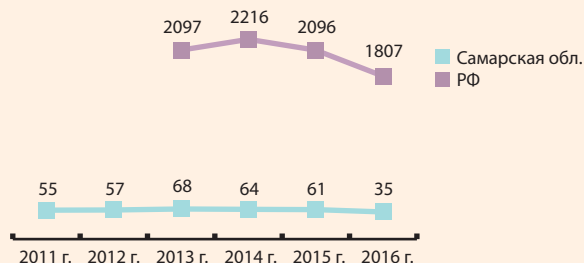


Рисунок 2. Острый гепатит С в РФ и Самарской области, абсолютные показатели



F-4 (27 кПа) (FibroScan FS 402, Echosens, Франция), фибротеста – F3-F4 (0,82).

Установлен основной клинический диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С, репликация ВГС, РНК+, 1в генотип, умеренная активность, класс В по Чайлд – Пью (8 баллов). MELD 9 баллов. Портальная гипертензия: ВВП 1–2 ст., спленомегалия. *Осложнения:* печеночная энцефалопатия 1 ст. Анемия смешанного генеза, 1 ст. *Сопутствующие заболевания:* ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия. ХСН IIA. Гипертоническая болезнь 2 ст. Облитерирующий атеросклероз БЦА. Сахарный диабет 2 типа. Хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, ХБП II ст. Анемия смешанного генеза, 1 ст. Единственная левая почка (нефрэктомия по поводу опухоли правой почки в 1997 г.). Протез правого тазобедренного сустава. Артрозо-артрит коленных суставов, фаза латентного воспаления. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Хронический билиарнозависимый панкреатит с внутрисекреторной недостаточностью. Аденома предстательной железы.

Согласно мнению ряда специалистов и рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, ПВТ целесообразно начинать с момента повышения АЛТ вне зависимости от выраженности клинической симптоматики для предотвращения развития ХГС

С учетом анемии и низкого уровня альбумина в сыворотке крови больному назначен Сорбифер Дурулес по 1 таблетке 2 раза в день, 10%-ный раствор альбумина по 100 мл в вену капельно ежедневно №5. Через 8 недель состояние пациента улучшилось: общая слабость уменьшилась, явления анемии регрессировали (эритроциты – $3,45 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 120 г/л), повысился уровень альбумина (29 г/л). Вместе с тем явления ПЭ сохранялись, продолжал ухудшаться ряд показателей: тромбоциты – $78 \times 10^9/л$, АЛТ – 123 ед, АСТ – 209 ед, ГГТП – 133 ед/мл, МНО – 1,39.

Принято решение о начале противовирусной терапии (ПВТ) в составе комбинированного препарата омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир (Викейра Пак, AbbVie Ireland NL B.V., Ирландия) и рибавирина (Рибавирин-СЗ, ЗАО «Северная Звезда», Россия) в течение 12 недель. Прием препарата Викейра Пак осуществлялся по 2 таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг 1 р/сут (утром) и по 1 таблетке дасабувира 250 мг 2 р/сут (утром и вечером). Рибавирин-СЗ 200 мг принимался по 3 таблетки утром и вечером (1200 мг/сут). Обращаем внимание, что, согласно инструкции к препарату Викейра Пак от 2015 г., препарат был рекомендован для противовирусной терапии у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС классов А и В по Чайлд – Пью с добавлением в схему рибавирина.

Наблюдение пациента в процессе ПВТ позволило отследить динамику состояния и лабораторных показате-

лей крови. Через 2 недели ПВТ сохранялась общая слабость, АД 115 и 70 мм рт. ст., пульс 82 в минуту, единичные экстрасистолы. В анализах крови: эритроциты – $3,32 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 114 г/л, лейкоциты – $4,66 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $2,4 \times 10^9/л$, тромбоциты – $95 \times 10^9/л$, АЛТ – 41 ед/л, АСТ – 66 ед/л, ГГТП – 73 ед/л, общий билирубин – 16,0 мкмоль/л, связанный билирубин – 7 мкмоль/л, альбумин – 29 г/л, ПВ – 16,3 с, МНО – 1,33, ПЦР РНК ВГС – 137 МЕ/мл. Уже на этом этапе было отмечено уменьшение активности воспалительного процесса в печени и значительное снижение вирусной нагрузки. Через 4 недели ПВТ нежелательных явлений не наблюдалось, в рутинных анализах крови – без существенной динамики, РНК ВГС в крови не обнаружена. На 12 неделе ПВТ общая слабость уменьшилась, пациент более активен. АД 110 и 70 мм рт. ст., пульс 78 в минуту, единичные экстрасистолы. В анализах крови: эритроциты – $2,87 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 102 г/л, ретикулоциты – 5,2% (N 0,8–2,1%), лейкоциты – $5,17 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $2,94 \times 10^9/л$, тромбоциты – $152 \times 10^9/л$, АЛТ – 22 ед/л, АСТ – 40 ед/л, ГГТП – 48 ед/л, общий билирубин – 12,0 мкмоль/л, связанный билирубин – 5 мкмоль/л, альбумин – 32 г/л, ПВ – 16,7 с, МНО – 1,37, РНК ВГС не обнаружена. Таким образом, усилилась анемия, в крови обнаруживались ретикулоциты, что, по-видимому, было обусловлено гемолизом эритроцитов вследствие действия рибавирина. Ввиду окончания терапии и завершения приема всех препаратов, коррекции дозы рибавирина не потребовалось.

На 12 неделе наблюдения после завершения ПВТ сохранялась незначительная общая слабость, сон улучшился, тремор меньше, «печеночный» запах изо рта отсутствует, АД 125 и 80 мм рт. ст., пульс 80 в минуту, единичные экстрасистолы. В анализах крови: эритроциты – $3,65 \times 10^{12}/л$, гемоглобины – 114 г/л, лейкоциты – $5,11 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $2,54 \times 10^9/л$, тромбоциты – $79 \times 10^9/л$, АЛТ – 35 ед/л, АСТ – 51 ед/л, ГГТП – 64 ед/л, общий билирубин – 13,7 мкмоль/л, связанный билирубин – 5,8 мкмоль/л, альбумин – 35 г/л, ПВ – 15,9 с, МНО – 1,29, РНК ВГС не обнаружена. Таким образом, впервые за все годы болезни у пациента С. достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО).

На 24 неделе наблюдения после завершения ПВТ отмечалась незначительная общая слабость, тремора нет, «печеночный» запах изо рта отсутствует, АД 130 и 80 мм рт. ст., пульс 82 в минуту, единичные экстрасистолы. Биохимические анализы крови в норме, РНК ВГС в сыворотке крови не обнаруживается.

Интересной представлялась динамика показателей эластичности печеночной ткани. До начала лечения – 27,0 кПа, на 4 неделе лечения – 25,7 кПа, на 12 неделе после окончания лечения – 17,3 кПа.

Следующий визит пациента С. состоялся в октябре 2016 г., через год после окончания лечения. Больной жаловался на незначительную общую слабость. Общее состояние удовлетворительное, тремора не было, «печеночный» запах изо рта отсутствовал, АД 135 и 80 мм рт. ст., пульс 82 в минуту, единичные экстрасистолы сохранялись.

Рисунок 3. Больной С. Динамика показателей АЛТ, АСТ

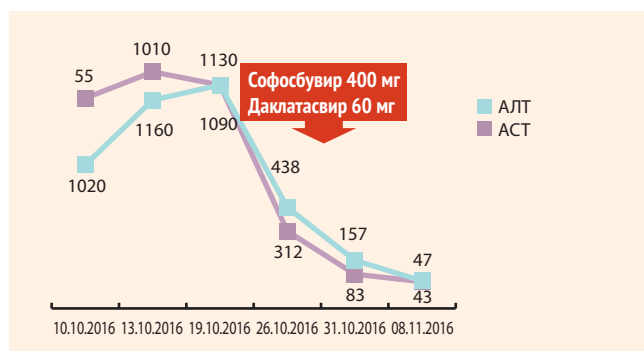
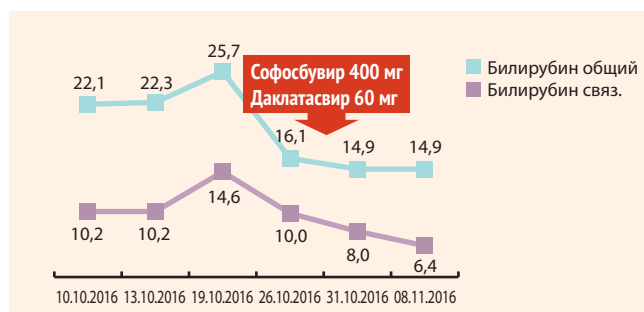


Рисунок 4. Больной С. Динамика показателей билирубина



В крови эритроциты – $3,78 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 108 г/л, лейкоциты – $4,67 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $2,62 \times 10^9/л$, тромбоциты – $97 \times 10^9/л$, общий билирубин – 19,1 мкмоль/л, связанный билирубин – 10 мкмоль/л, альбумин – 32 г/л, МНО – 1,29. Неожиданным оказалось значительное, в несколько десятков раз, повышение показателей АЛТ – 789 ед/л и АСТ – 1070 ед/л. Была исключена возможность развития алкогольного, токсического или лекарственного поражения печени. При этом в крови с помощью ПЦР была обнаружена РНК ВГС в концентрации 7 231 614 МЕ/мл. Был заподозрен рецидив репликации ВГС, но после генотипирования вируса (генотип 3а) стало очевидным, что имеет место повторное заражение ВГС и развитие острого вирусного гепатита. Выяснилось, что за последние 6 месяцев больной проходил лечение у стоматолога, кроме того, выполнялась диагностическая пункция грудной железы. Таким образом, у больного С. диагностирован в качестве основного заболевания острый гепатит С, желтушная форма, РНК+, 3а генотип, средней тяжести, на фоне цирроза печени в исходе хронического гепатита С (ВГС 1в генотип), класса А по Чайлд – Пью (6 баллов) с портальной гипертензией, леченный омбитапсвиром/паритапревиром/ритонавиром/дасабувиром и рибавирином с достижением УВО в 2015 г. Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасистолия. ХСН IIA. Гипертоническая болезнь 2 ст. Облитерирующий атеросклероз БЦА. Сахарный диабет 2 типа. Хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия, ХБП II ст. Анемия смешанного генеза, 1 ст. Единственная левая почка (нефрэктомия по поводу опухоли правой

почки в 1997 г.). Протез правого тазобедренного сустава, артрозо-артрит коленных суставов, фаза латентного воспаления. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Хронический билиарнозависимый панкреатит с внутри-секреторной недостаточностью. Аденома предстательной железы.

Больной госпитализирован. Ввиду того, что в литературе нет описания случаев развития ОГС на фоне цирроза печени в исходе ХГС и рекомендаций по ведению больных в подобных ситуациях, перед врачами встали вопросы по лечебной тактике ведения пациента. В первую очередь было не ясно, какова вероятность развития печеночной недостаточности, какими должны быть сроки начала противовирусной терапии и насколько побочные действия противовирусных препаратов могут усугубить состояние пациента с учетом наличия сопутствующего тяжелого поражения печени?

Находясь в стационаре, значительных жалоб больной не предъявлял. У пациента сохранялась общая слабость, отмечался плохой сон. Гемодинамика оставалась стабильной. Значения АЛТ и АСТ держались на высоких уровнях до 9–10 дня пребывания в стационаре, когда наметилась тенденция к снижению показателей (рис. 3). Уровень общего билирубина повышался до 25,7 мкмоль/л преимущественно за счет связанной фракции (рис. 4). Некоторые изменения показателей коагулограммы в сторону гипокоагуляции фиксировались к 3 дню пребывания в стационаре (рис. 5). С первого дня нахождения пациента в отделении проводилась патогенетическая терапия: внутривенно вводились физиологический раствор, Ремаксол, Гептрал, Октолипен, Рибоксин, витамины В6, В12. Уровень альбумина сыворотки крови повысился с момента госпитализации с 32 до 41,6 г/л к 16 дню пребывания больного в стационаре (рис. 6).

Рисунок 5. Больной С. Динамика показателей ПИ, ПВ

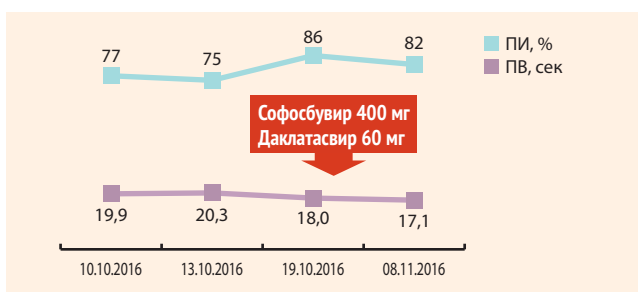
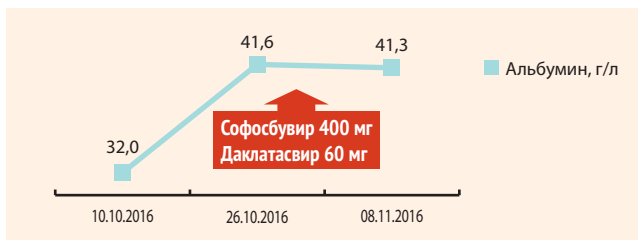


Рисунок 6. Больной С. Динамика уровня альбумина в сыворотке крови



Существуют два подхода при определении времени начала противовирусной терапии при ОГС. Согласно мнению ряда специалистов и рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, ПВТ целесообразно начинать с момента повышения АЛТ вне зависимости от выраженности клинической симптоматики для предотвращения развития ХГС [8–12]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, ПВТ может быть отложена на 8–12 недель. Если спонтанное выздоровление не наступает, назначается ПВТ, но не позднее 12-й недели от начала заболевания [13]. При этом Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует только безинтерфероновые схемы для лечения ОГС [12]. В Российских рекомендациях предполагается использовать также и двойные интерферон-содержащие схемы для лечения ОГС [13]. Реальная клиническая практика применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) при ОГС весьма незначительная. В литературе существуют единичные публикации на эту тему. Сообщалось о лечении по схеме «софосбувир + ледипасвир» 20 больных с генотипом 1 в течение 6 недель с достижением УВО у 100% пациентов [14]. Существуют данные о применении схем «софосбувир + ледипасвир» и «софосбувир + симепревир» у 14 больных ОГС, потребителей инъекционных наркотиков, с генотипом 1 в течение 4 недель. У 13 больных (93%) достигнут УВО [15]. Несколько ниже был вирусологический ответ у больных ОГС на фоне ВИЧ-инфекции с 1а и 4 генотипами, получавших терапию софосбувиром и ледипасвиром. Лечение проводилось 6 недель, УВО достигнут у 20 из 26 пациентов (77%) [16]. Таким образом, эксперты Европейской ассоциации по изучению печени в настоящее время рекомендуют следующие комбинации ПППД для лечения ОГС: софосбувир + ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6), софосбувир + велпатасвир (все генотипы), софосбувир + даклатасвир (все генотипы). Длительность ПВТ 8 недель без рибавирина (степень доказательности В1). При ОГС, возникшем на фоне ВИЧ-инфекции с уровнем ВГС РНК >1 миллиона МЕ/мл (6.0 log IU/ml), целесообразна ПВТ длительностью 12 недель (В2). УВО оценивается на 12 и 24 неделях (В2). Дозировки препаратов стандартные, такие же, как при лечении ХГС [12].

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С, ПВТ может быть отложена на 8–12 недель

У больного С. был проведен анализ на определение резистентности ВГС к ПППД. Анализ выполнен в Центре молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (руководитель д.м.н. В.П. Чуланов). Обнаружена мутация M26V в регионе NS5A ВГС.

Противовирусная терапия была назначена на 18 день пребывания пациента в стационаре при показателях АЛТ

–438 ед/мл и АСТ 312 ед/мл с использованием ингибитора РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B ВГС софосбувира 400 мг по 1 таблетке в день и ингибитора неструктурного белка NS5A ВГС даклатасвира 60 мг по 1 таблетке в день. Так как софосбувир имеет ограничение при назначении в зависимости от функции почек, у больного предварительно определялся клиренс креатинина (КК). По различным формулам значения КК составили: CKD-EP – 64 мл/мин/1,73 м², MDRD > 60 мл/мин/1,73 м², Кокрофт – Голт – 76 мл/мин, т. е. были в пределах нормальных значений. С учетом наличия мутации резистентности к препарату из группы ингибиторов NS5A ВГС даклатасвир было принято решение пролонгировать ПВТ до 12 недель.

Переносимость противовирусных препаратов была удовлетворительной, нежелательных явлений не наблюдалось. Через 5 дней от начала приема софосбувира и даклатасвира показатель АЛТ снизился с 438 ед/л до 157 ед/л, АСТ – с 312 ед/л до 83 ед/л. Еще через неделю оба показателя пришли к нормальным значениям (рис. 3). Больной С. по собственному настоянию на 32 день пребывания в стационаре был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить прием ПППД амбулаторно.

Реальная клиническая практика применения препаратов прямого противовирусного действия при ОГС весьма незначительная

Пациент явился на осмотр 31 января 2017 г., через 3 недели после окончания ПВТ. Сохранялась незначительная общая слабость, беспокоили боли в коленных суставах. Общее состояние было удовлетворительным, желтуха, тремор отсутствовали, АД 145 и 90 мм рт. ст., пульс 76 в минуту, печень +2 см, плотная. В анализах крови эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 94 г/л, лейкоциты – $3,9 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 50%, лимфоциты – 34%, эозинофилы – 0%, тромбоциты – $108 \times 10^9/л$, СОЭ – 45 мм/ч, АЛТ – 16 ед/л, АСАТ – 18 ед/л, ГГТП – 168 ед/л, общий билирубин – 14,3 мкмоль/л, связанный билирубин – 6 мкмоль/л, альбумин – 42 г/л, ПВ – 19,9 с, МНО – 1,29, ПИ – 77%, РНК ВГС в крови не обнаруживалась. Продолжена патогенетическая терапия: Гепамерц, Адеметионин, витамины группы В, Рибоксин, Дюфалак, препараты железа.

22 марта 2017 г. на 10 неделе после окончания ПВТ больной С. в плановом порядке был госпитализирован. Предъявлял жалобы на общую слабость, боли в коленных суставах. При осмотре состояние удовлетворительное, астенизация. АД 140 и 90 мм рт. ст., пульс 74 в минуту, единичные экстрасистолы, печень +2 см, плотная. В анализах крови: эритроциты – $3,98 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 110 г/л, лейкоциты – $5,26 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 47,3%, лимфоциты – 40,8%, эозинофилы – 1,7%, тромбоциты – $126 \times 10^9/л$, СОЭ – 27 мм/ч, АЛТ – 14,9 ед/л, АСТ – 28 ед/л, ГГТП – 45 ед/л, общий билирубин – 10,7 мкмоль/л, общий белок – 75,1 г/л, ПВ – 16,0 с, МНО – 1,1, ПИ – 90%, глюкоза – 6,47 ммоль/л, мочевины – 8,2 ммоль/л, креати-

нин – 88,3 мкмоль/л. На 12 неделе с момента окончания ПВТ была выполнена ПЦР для обнаружения РНК ВГС в сыворотке крови, результат был отрицательный. В стационаре больной получал Адеметионин, Эссенциале форте, Фосфоглив, Гепат-Мерц, Урсодезоксихолевую кислоту, Панкреатин, Дюфалак. Выписан через 17 дней пребывания в удовлетворительном состоянии.

Эксперты Европейской ассоциации по изучению печени в настоящее время рекомендуют следующие комбинацииПППД для лечения ОГС: софосбувир + ледипасвир (генотипы 1, 4, 5 и 6), софосбувир + велпатасвир (все генотипы), софосбувир + даклатасвир (все генотипы)

Последний визит пациента состоялся 22 августа 2017 г., через 24 недели после окончания ПВТ. Сохранялась астения, общее состояние удовлетворительное, АД 145 и 95 мм рт. ст., пульс 76 в минуту, единичные экстрасистолы, печень +2 см, плотная. В анализах крови: эритроциты – $4,07 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 114 г/л, лейкоциты – $4,3 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 62%, лимфоциты – 34%, эозинофилы – 2%, тромбоциты – $121 \times 10^9/л$, СОЭ – 24 мм/ч, АЛТ – 18 ед/л, АСТ – 21 ед/л, ГГТП – 27 ед/л, общий билирубин – 13,1 мкмоль/л, общий белок – 70 г/л, альбумин – 39,7 г/л, ПВ – 16,4 с, МНО – 1,14, ПИ – 85%, глюкоза – 5,5 ммоль/л, мочевины – 3,84 ммоль/л, креатинин – 74,9 мкмоль/л, РНК ВГС в сыворотке крови не обнаруживается. Выполнено ультразвуковое исследование и ЦДК сосудов брюшной полости: признаков портальной гипертензии не выявлено!

В сентябре 2017 г. больной С. в плановом порядке был госпитализирован в урологическое отделение, где ему 14.09.2017 была выполнена трансуретральная резекция аденомы предстательной железы. Выписан из урологического отделения через 3 недели в удовлетворительном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен случай развития острого гепатита С (генотип 3а ВГС) на фоне цирроза печени в исходе хронического гепатита С (генотип 1в ВГС).

После успешной противовирусной терапии ХГС (РНК+ 1в генотип) на стадии цирроза печени класса В по Чайлд – Пью с использованием 12-недельной схемы «омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир + рибавирин» у пациента на 48 неделе наблюдения после лечения был диагностирован острый вирусный гепатит С, вызванный другим генотипом ВГС. Сложности при определении тактики ведения пациента были обусловлены отсутствием в литературе рекомендаций по ведению пациентов в подобных ситуациях. Был назначен курс ПВТ по поводу ОГС на фоне высокой воспалительной активности с использованием препаратов софосбувир и даклатасвир длительностью 12 недель, который пациент перенес удовлетворительно с достижением биохимического и устойчивого вирусологического ответов. Данный клинический пример еще раз демонстрирует высокую эффективность и безопасность ПППД при лечении не только ХГС, но и ОГС, возникшего на фоне цирроза печени в исходе ХГС.



ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global alert and response (GAR). Hepatitis C. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.htm1>.
- World Gastroenterology Organisation Practice Guideline Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis C 2017 Update. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/hepatitis-c/hepatitis-c-english>.
- World Health Organization. Hepatitis C. [Internet]. World Health Organization; Updated October 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002 Nov, 36(5 Suppl 1): S35–46.
- Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Hepatitis C FAQs for Health Professionals [Page last reviewed: January 27, 2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#section1>.
- rospotrebnadzor.ru [Интернет] Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Доступно с: <http://rospotrebnadzor.ru/>.
- 63rospotrebnadzor.ru [Интернет] Управление федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области; с 2006. Доступно с: <http://63.rospotrebnadzor.ru/>.
- Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 1996, 41: 1248–1255.
- Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*, 2003, 125: 80–88.
- Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*, 2006, 13: 34–41.
- Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 1CD000369.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2016 Sep 12, pii: S0168-8278(16)30489-5. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М., 2014. 75 с.
- Deterding K, Spinner C, Schott E, Welzel T, Gerken G, Klinker H, et al. Six weeks of sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) are sufficient to treat acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection: the HEPNET acute HCV IV study. *J Hepatol*, 2016, 64: S211.
- Base PP, Shah NJ, Aloysius MM, Brown Jr R. Sofosbuvir and ledipasvir vs. sofosbuvir and simeprevir for acute hepatitis C: a RCT (SLAM C study). *Hepatol Int*, 2016, 10: S14–S15.
- Rock Strohm JK, Bhagani S, Hyland RH, Yun C, Zheng W, Brainard D, et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 6 weeks in HIV-infected patients with acute HCV infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 22–25, Boston, Massachusetts.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКОГО ЭЗОФАГИТА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В статье описаны различные этиологические формы эзофагитов, такие как рефлюкс-индуцированный, инфекционный: вирусный, грибковый, бактериальный, аллергический, дисметаболический, при системных заболеваниях, лучевой, лекарственный, эозинофильный. Приводятся основные принципы лечения этих форм. Охарактеризована роль ингибиторов протонной помпы в лечении различных форм эзофагитов. Наиболее эффективен при лечении эзофагитов представитель этой группы рабепразол. Представлены результаты клинического наблюдения суточной рН-метрии с применением рабепразола.

Ключевые слова: эзофагит, рефлюкс-эзофагит, эозинофильный эзофагит, суточная рН-метрия, рабепразол.

E.Yu. PLOTNIKOVA¹, MD, Prof., L.G. VOLOGZHANINA², PhD in medicine, O.A. IGUMNOVA², PhD in medicine, T.O. KOLMOGOROVA³

¹ Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Vagner Perm State Medical University E.A. of the Ministry of Health of Russia

³ Medical Unit of Health Center, Kemerovo

PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF CHRONIC EZOPHAGITIS OF VARIOUS ETIOLOGIES

The article describes various etiological forms of esophagitis, such as reflux-induced, infectious: viral, fungal, bacterial, allergic, dysmetabolic, the one caused by systemic diseases, radiation, medicinal, eosinophilic. The main principles of management of these forms are provided. The paper defines a role of proton pump inhibitors in the treatment of various forms of esophagitis. Rabeprazole is the most effective agent of the group for the treatment of esophagitis. The results of clinical observation of daily pH-metry with the use of rabeprazole are presented.

Keywords: esophagitis, reflux esophagitis, eosinophilic esophagitis, daily pH-metry, rabeprazole.

Эзофагит представляет собой воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки пищевода с возможным развитием эрозивно-язвенных ее поражений и последующим вовлечением в патологический процесс глубоких слоев стенки органа. В Международной классификации болезней десятого пересмотра эзофагит определен под рубрикой K20. Под этой рубрикой помещены острые, хронические, инфекционные эзофагиты, ожоги пищевода. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) выделена в особую рубрику K21. Отдельно классифицируются поражения пищевода при других болезнях, классифицированных в других рубриках, туберкулезный эзофагит. Хронический эзофагит – воспаление слизистой оболочки пищевода, которое продолжается более 6 месяцев.

По этиологическому признаку выделяются эзофагиты [1]:

- Поражения при ГЭРБ (наиболее частая причина).
- Инфекционные – вирусные, грибковые, бактериальные.
- Алиментарные – из-за механического, химического, термического и других воздействий на пищевод. Является естественной реакцией на горячую, острую, плохо пережеванную пищу, крепкий алкоголь, сигаретный дым. Они встречаются у 90% больных алкоголизмом.
- Медикаментозные, обусловленные поражением слизистой оболочки лекарственными средствами.
- Профессиональные – из-за воздействия вредных веществ на производстве (паров кислот и щелочей, солей металлов и др.).
- Аллергические – развиваются на фоне изменений реактивности организма, особенно у детей (при пищевой аллергии, бронхиальной астме).

■ Дисметаболические, возникающие при авитаминозах, недостаточности железа в организме (сидеропеническая дисфагия, или синдром Пламмера – Винсона), тканевых гипоксиях (застойная сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность).

■ Застойные – обусловлены раздражением слизистой оболочки пищевода остатками скопившейся в нем пищи, что наблюдается при дивертикулах, стенозах пищевода различного происхождения, ахалазии кардии.

■ Радиационные – развиваются при дозе поглощенного облучения > 30 Гр [2].

■ Идиопатический ulcerозный эзофагит (особая форма хронического воспаления пищевода неясной этиологии, морфологически подобная язвенным колитам и гранулематозу пищевода (неспецифический регионарный стенозирующий эзофагит)).

■ Эозинофильный эзофагит – хроническое иммуно-/антиген-опосредованное заболевание, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагией) [3, 4].

Инфекционный эзофагит. Причиной инфекционного эзофагита могут быть различные вирусы, специфические возбудители (туберкулез, сифилис), бактериальные и паразитарные инфекции, микозы. Инфекционные эзофагиты развиваются, как правило, у пациентов с ослабленной иммунной системой. Общими признаками инфекционных эзофагитов является наличие инфекционного процесса в других органах и системах. Характерно наличие таких признаков инфекции, как повышение температуры тела, кожная сыпь, язвы, афты в полости рта и др. В клини-

ческой симптоматике наблюдаются одинофагия, дисфагия, особенно боль и затруднение глотания при употреблении жидкой пищи, могут появиться жалобы на одышку и боли в груди. Реже инфекционный эзофагит может протекать бессимптомно. Чаще всего ограничивается поражением поверхностных слоев слизистой оболочки пищевода и только в исключительных случаях вызывает глубокое воспаление стенки пищевода, которое может привести к образованию стеноза или фистулы.

Кандидозный эзофагит – наиболее часто встречающаяся и наиболее изученная форма инфекционного эзофагита. Эзофагит, обусловленный возбудителями различных грибов, чаще всего рода *Candida*, наблюдается в 1–2% случаев среди больных общего профиля [5]. У больных с угнетением местного и общего иммунитета кандидозный эзофагит может являться первым клиническим проявлением. В частности, у больных СПИДом он наблюдается в 30–50% случаев. В клинической практике при выявлении кандидозного эзофагита у пациента необходимо провести диагностику на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). У ВИЧ-инфицированных пациентов в результате сдвигов иммунитета снижается сопротивляемость к вторичным инфекциям и неоплазиям, и грибы рода *Candida* являются наиболее частым этиологическим агентом, вызывающим заболевания пищевода. Клинические проявления эзофагита (дисфагия, одинофагия, боли за грудиной) могут возникнуть на самых ранних стадиях ВИЧ. Однако эзофагиты, сопровождающиеся изменением эндоскопической картины пищевода, вплоть до изъязвлений и стриктур, описаны у больных в более поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Возникающая при этом дисфагия может приводить к серьезным проблемам в питании. Для кандидозных эзофагитов характерно сочетание с поражением полости рта, чаще в виде молочницы, отмечается дисфагия, которая может быть достаточно выраженной, могут иметь место боли при глотании. Выраженные боли за грудиной, не связанные с глотанием, встречаются довольно редко. При эндоскопии наблюдаются, как правило, диффузные изменения. Эндоскопические изменения слизистой пищевода при кандидозном эзофагите достаточно типичны [6]. Для них характерны гиперемия слизистой оболочки с наличием белесоватых наложений в виде бляшек на слизистой оболочке, как правило, средней трети пищевода, которые могут переходить в сливающиеся линейные или узловые налеты, с изъязвлением слизистой или без них. Без лечения могут развиваться пищеводные стриктуры, иногда приводящие к непроходимости пищевода. Обычно кандидозный эзофагит хорошо поддается специфической терапии препаратами с антимикотическим действием. Медицинская терапия грибковых заболеваний подразделяется на три категории [7]:

- Топические активные агенты – нистатин, клотримазол и оральные амфотерицин В.
- Пероральные абсорбируемые агенты – флуконазол и итраконазол.
- Парентеральные агенты – амфотерицин В, флуконазол и флуцитозин.

Герпетический эзофагит. Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса, встречается несколько реже – 2–5% в структуре всех эзофагитов. Простой герпетический эзофагит может быть результатом непосредственного распространения инфекции из ротовой полости и глотки в пищевод или возникнуть как осложнение в результате реактивации вируса. В этом случае вирус достигает слизистой оболочки пищевода по блуждающему нерву. Поражение пищевода происходит за счет прямого цитопатического действия вируса на слизистую оболочку пищевода или в результате опосредованного действия по средствам аутоиммунного механизма. В клинической картине эзофагита, обусловленного вирусом простого герпеса, характерно поражение других слизистых оболочек, в частности герпетические высыпания в полости рта. При отсутствии иммунодефицита диагностика основана на сочетании эзофагита с назолабиальным герпесом [8].

Инфекционные эзофагиты развиваются, как правило, у пациентов с ослабленной иммунной системой. Общими признаками инфекционных эзофагитов является наличие инфекционного процесса в других органах и системах. Характерно наличие таких признаков инфекции, как повышение температуры тела, кожная сыпь, язвы, афты в полости рта и др.

Доминирующими симптомами простого герпетического эзофагита являются дисфагия, загрудинные боли и снижение массы тела. В отличие от кандидозного эзофагита, при поражениях пищевода герпетической этиологии боли при глотании обычно достаточно интенсивны, характерны сильные загрудинные боли, не связанные с актом глотания. Поражения пищевода, визуально наблюдаемые при эндоскопическом исследовании, носят значительно более локальный характер. В процесс чаще вовлекается дистальный отдел пищевода, но по мере распространения эзофагита происходит диффузное повреждение всего пищевода. С помощью эндоскопии можно обнаружить множественные мелкие изъязвления овальной формы размерами до 1–2 см в диаметре. Для герпетических эзофагитов характерны тяжелые осложнения, такие как массивный некроз эпителия, разрыв пищевода, кровотечение, стриктуры, трахеобронхиальные фистулы. Для точной постановки диагноза необходимо исследование секрета из пищевода, получаемого при эндоскопии, цитологическими и культуральными методами. В ряде случаев возможно спонтанное разрешение вирусного процесса. Однако результаты отдельных наблюдений показывают, что системное введение противовирусных химиотерапевтических препаратов приводит к уменьшению выраженности симптомов герпетического эзофагита и не вызывает осложнений. Эффективность лечения зависит от сроков начала противовирусной терапии. Как можно более раннее начало введения препарата, в течение первых часов заболевания, гарантирует быстрое купирование симптомов. Эзофагит герпеса простого типа (HSV), диагностиро-

ванный при эндоскопии, обычно лечится ацикловиром, фоскарнетом (для ацикловирорезистентных случаев) или фамцикловиром (аналог ацикловира) [9, 10].

Другие вирусные эзофагиты. Этиологическим фактором развития вирусного эзофагита может стать инфекция – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус ветряной оспы (Varicella-zoster (VZV), вирус Эпштейна – Барр, вирус папилломы человека (ВПЧ). Наблюдается, как правило, у иммуносупрессированных больных. На первом плане – системные поражения органов – легкие, печень, мозг, что особенно характерно для вируса ветряной оспы. Диагноз устанавливается на основании иммуногистохимии щеточной биопсии слизистой оболочки пищевода. При эзофагите VZV рекомендован ацикловир, фамцикловир или фоскарнет (для случаев, устойчивых к ацикловиру). Эзофагит Эпштейна – Барр лечится ацикловиром. Длительная поддерживающая терапия может потребоваться для подавления волосистой лейкоплакии. Эзофагит ЦМВ обычно лечится ганцикловиром и фоскарнетом, которые являются мощными противовирусными агентами [11]. В отличие от эзофагита ЦМВ, при ВИЧ-эзофагите применяется пероральная терапия кортикостероидами, обычно более 1 месяца, в сочетании с антиретровирусной терапией для ВИЧ. Эзофагит ВИЧ часто протекает бессимптомно; таким образом, лечение вообще не требуется, при необходимости назначают системный интерферон альфа, блеомин и этопозид с переменными результатами [12].

Туберкулезный эзофагит. Туберкулезный эзофагит наблюдается крайне редко, сочетается с поражением легких. Эзофагит может развиваться при проглатывании мокроты, инфицированной микобактериями, реже – у больных с иммунодефицитом, гематогенным или лимфогенным путем из легких и органов средостения. Эндоскопическая картина вариабельна, могут наблюдаться язвы, стриктуры, описаны объемные образования с изъязвлением, что требует дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями. Иногда выявляется смещение пищевода увеличенными лимфоузлами средостения. Осложнениями туберкулезного эзофагита могут быть перфорация пищевода, фистулообразование. Диагноз устанавливается по данным биопсии – обнаружение в биоптатах пищевода некротизирующих гранул, микобактерий туберкулеза. Лечение – комплексное назначение противотуберкулезных препаратов. В большинстве случаев наблюдается хороший ответ на лечение. У больных СПИДом может наблюдаться резистентность к проводимой терапии.

Эзофагит, вызванный сапрофитной флорой. Бактериальный эзофагит описан при гранулоцитопении и бесконтрольном приеме антисекреторных препаратов. Часто развивается у больных с бактериемией, септическим состоянием [13]. Может протекать бессимптомно, иногда дисфагия связана с ретрофарингеальным абсцессом. Микрофлора ротоглотки может стать причиной возникновения бактериального эзофагита. Эндоскопия пищевода выявляет ранимость слизистой, фибринозный налет, изъязвления. В биоптате наблюдаются скопления бактерий в

подэпителиальном слое без выраженной воспалительной реакции. При выделении культуры – сапрофиты (*Staph. aureus* или *Staph. epidermidis*, *Str. viridans*, бациллы). Бактериальный эзофагит лечится бета-лактамами антибиотиками широкого спектра действия, обычно в сочетании с аминогликозидами.

Клинически лекарственный эзофагит характеризуется следующими симптомами: затруднение глотания, особенно жидкой пищи, сопровождающееся повышенным слюноотделением, боль в груди; нарушение дыхательных функций пищевода, появление шумного тяжелого дыхания, связанного с отеком слизистой оболочки пищевода

Другие возбудители. Сифилитическая инфекция поражает пищевод при третичном сифилисе. При эндоскопическом исследовании наблюдаются гуммы, изъязвления, стриктуры. Дифтерия – редкое в настоящее время заболевание, однако также возможно поражение пищевода, распространяющееся из ротоглотки. Эндоскопически выявляется фибринозное воспаление.

Лекарственный эзофагит. Прием лекарственных препаратов является фактором риска развития лекарственного эзофагита. Воспалительные изменения пищевода могут возникнуть у людей любого возраста, принимающих химически агрессивные лекарственные средства [14]. В качестве четко определенных факторов риска следует выделить запивание таблеток недостаточным количеством воды, принятие горизонтального положения после принятия таблеток, а также нарушение моторной активности пищевода или его анатомические аномалии. Эрозии и язвы пищевода могут образоваться в результате воздействия препаратов с высокой химической активностью (антибиотики, аскорбиновая кислота, железо), которые способны вызывать локальные кислотные или щелочные ожоги слизистой оболочки пищевода [15]. В качестве других возможных механизмов лекарственного повреждения пищевода рассматриваются индукция гастроэзофагеального рефлюкса (теофиллин, антихолинергические препараты) и развитие локальной гиперосмолярности (хлорид калия). Некоторые медикаментозные препараты могут вызывать лекарственные повреждения пищевода за счет высоких тканевых концентраций – доксициклин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [16]. Среди препаратов, наиболее часто поражающих пищевод, следует отметить антибактериальные (тетрациклин, доксициклин, клиндамицин), хинидин, НПВС, калия хлорид, сульфат железа. Клинически лекарственный эзофагит характеризуется следующими симптомами: затруднение глотания, особенно жидкой пищи, сопровождающееся повышенным слюноотделением, боль в груди; нарушение дыхательных функций пищевода, появление шумного тяжелого дыхания, связанного с отеком слизистой оболочки пищевода. Эндоскопическая картина данной формы эзофагита является наиболее вариабельной и характери-

зается одной или более одиночными язвами, как правило, достаточно больших размеров на фоне нормальной слизистой оболочки, прилегающей к изъязвлениям. Описано также наличие диффузного воспаления, обильного белесоватого экссудата, псевдоопухолей, фиброзных стриктур и даже развитие перфораций. Обычно поражается средняя треть пищевода, реже – нижние отделы. Наиболее частым местом повреждений является место перехода проксимальной части пищевода в среднюю, в котором амплитуда перистальтики относительно низкая, а пищевод сдавлен дугой аорты. Дистальный отдел пищевода может быть тоже вовлечен в патологический процесс, иногда с ограниченным поражением пищеводно-желудочного перехода, что позволяет дифференцировать этот вид эзофагита с рефлюкс-эзофагитом. Для адекватного лечения заболевания необходимо точно определить вещество, вызвавшее развитие эзофагита. Прекращение приема этих лекарств у большинства пациентов обеспечивает улучшение клинических симптомов и эндоскопическую ремиссию [17]. Лекарственные язвы, несмотря на свои крупные размеры, заживают очень быстро, иногда даже без дополнительного лечения, только лишь после элиминации повреждающего фактора. При необходимости могут быть назначены ингибиторы протонной помпы. Для профилактики лекарственных повреждений пищевода, в особенности пожилым пациентам, рекомендуется запивать лекарственные препараты достаточным количеством воды и не принимать горизонтальное положение тела в течение 1 ч после приема лекарств.

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВОДА ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Склеродермия. Классическое, хорошо известное клиницистам поражение пищевода при системной склеродермии и CREST-синдроме. Висцеральная патология, развивающаяся при склеродермии, нередко определяет тяжесть состояния и прогноз заболевания. Эзофагит может развиваться у 70–80% пациентов при первой степени активности заболевания. При третьей степени активности пищевод поражается у 100% больных [18]. Основным патогенетическим механизмом повреждения пищевода при склеродермии является нарушение его двигательной активности вследствие изменения структуры пищевода, замещение гладкой мускулатуры нижних двух третей пищевода плотной фиброзной тканью, что нарушает перистальтику и приводит к затруднению прохождения пищевого комка по пищеводу. В патологический процесс вовлекается и нижний пищеводный сфинктер, что способствует забросу желудочного содержимого в пищевод и еще большему повреждению слизистой оболочки пищевода. В клинической картине эзофагита наиболее яркий синдром – дисфагия, которая развивается в достаточно ранние сроки заболевания. Степень выраженности дисфагии зависит от стадии и тяжести основного заболевания. У части больных наблюдается выраженная дисфагия, неспособность употреблять твердую пищу, что заставляет пациентов переходить на прием еды только в

жидком виде [19]. Поражение пищевода диагностируется рентгенологически. При эндоскопическом исследовании могут наблюдаться явления рефлюкс-эзофагита; возможно развитие пептических язв, стриктур, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [18]. Терапия направлена на лечение основного заболевания. В качестве средств симптоматической терапии применяют прокинетики, ингибиторы протонной помпы.

Аутоиммунные эзофагиты. Различные заболевания кожи (приобретенный буллезный эпидермолиз, обыкновенная пузырчатка, рубцовый пемфигоид, плоский лишай) могут протекать с вовлечением в патологический процесс пищевода с развитием труднокупируемого эзофагита как синдрома чаще у женщин среднего возраста. Пузырчатка пищевода – редкое заболевание. Морфологически проявляется громадными буллами, после вскрытия которых образуются большие эрозированные поверхности, при адекватном лечении заживающие очень быстро [20]. У больных появляется дисфагия, обусловленная проксимальными стриктурами пищевода; при этом могут отсутствовать ассоциированные с этими заболеваниями поражения кожи, слизистой оболочки рта и аногенитальной области. При эндоскопическом обследовании отмечается диффузная эритема, образование пузырей в поверхностной слизистой оболочке, легко шелушащейся и отделяемой от подслизистого слоя, белесоватых узелков или бляшек, а также стриктуры в проксимальном отделе пищевода. Для установления диагноза требуется взятие биопсий, позволяющих при проведении гистологического исследования установить точный диагноз заболевания. Терапия этих заболеваний включает иммунодепрессанты (преднизон, азатиоприн, циклофосфамид или такролимус). У некоторых пациентов проводится дилатация стриктур пищевода, внутрислизистое введение кортикостероидов. При болезни Бехчета пищевод вовлекается в патологический процесс в 2–11% случаев. Эндоскопическая картина проявляется язвами, фистулами, стриктурами, слизистой пищевода. Для лечения применяют глюкокортикоиды.

В основе патогенеза развития поражения пищевода при сахарном диабете лежит нарушение висцеральной иннервации и вследствие этого нарушение моторной функции пищевода, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и расширение желудка, что приводит к развитию патологического гастроэзофагеального рефлюкса

Сахарный диабет. В основе патогенеза развития поражения пищевода при сахарном диабете лежит нарушение висцеральной иннервации и вследствие этого нарушение моторной функции пищевода, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и расширение желудка, что приводит к развитию патологического гастроэзофагеального рефлюкса [15]. Ведущей жалобой у пациентов является изжога. Также больных может беспокоить отрыжка воздухом, одинофагия. При эндоскопиче-

ском исследовании отмечается отек и контактная ранимость слизистой оболочки нижней трети пищевода, могут наблюдаться эрозии и язвы пищевода. При рентгенологическом исследовании наблюдается замедление моторной функции пищевода, часто выявляется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Лечение предполагает назначение прокинетики, с целью заживления эрозий, язв – ингибиторы протонной помпы.

Лучевой эзофагит возникает вследствие патологического воздействия на организм радиационного излучения. Часто развивается после лучевой терапии на область грудины [21]. Клинические проявления лучевого эзофагита неспецифичны. Для него характерны боли в груди при глотании, дисфагия, которая нарастает при формировании структуры пищевода. Эндоскопическое исследование обнаруживает повреждение верхней и средней трети пищевода. Диагноз основывается на данных анамнеза. Применение в качестве лечения лучевой терапии. Выздоровление может затянуться на несколько месяцев после прекращения лучевой терапии. В лечении применяются лидокаин и сукральфат. Формирование стриктур является распространенным осложнением и может потребовать эндоскопической дилатации.

Длительность курса лечения наиболее эффективным классом антисекреторных препаратов ингибиторами протонной помпы для эрозивного эзофагита составляет не менее 8 недель при наличии 2-й и большей стадии эзофагита и не менее 4 недель при наличии эзофагита 1-й стадии по Savary – Miller

Эозинофильный эзофагит (англ. eosinophilic esophagitis; EoE) – характеризуется увеличенным количеством эозинофилов в слизистой оболочке пищевода. Предполагают, что причиной такой формы эзофагита является пищевая или респираторная аллергия, и она требует иной тактики лечения, отличной от рефлюкс-эзофагита. Эозинофильный эзофагит является распространенной причиной рефрактерной терапии к ГЭРБ. Пациенты с эозинофильным эзофагитом – обычно молодые люди, имеющие в анамнезе указания на перемежающуюся дисфагию, появляющуюся после приема твердой пищи, и часто – на задержку пищи в пищеводе. Довольно частым ошибочным диагнозом при наличии эзофагита у этих больных является ГЭРБ. Верифицировать диагноз можно только при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим подтверждением. На предполагаемый диагноз эозинофильного эзофагита указывают эндоскопические проявления: множественные кольца в просвете пищевода, продольные бороздки или экссудат белого цвета. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой пищевода выявляются эозинофильная инфильтрация с участками Т-клеточной активации в слизистом и подслизистом слоях, гипертрофия папиллярной и базальной зоны. Морфологические изменения ограничиваются только пищеводом и не выявляются в желудке и двенадцатиперстной кишке. Эозинофилы в

норме присутствуют в слизистой оболочке пищевода. Эозинофильная инфильтрация иногда может отмечаться и при ГЭРБ, но ее уровень не превышает 5 эозинофилов в поле зрения, в то время как при эозинофильном эзофагите он достигает 15–25 в поле зрения.

В 2013 г. Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) опубликовал руководящие принципы диагностики и лечения эозинофильного эзофагита [22]. Рекомендации по лечению включали следующее:

■ Топические стероиды в течение 8-недельного периода – лечение первой линии.

■ Элиминационные диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергию, должны стать превентивным лечением для детей и взрослых пациентов.

■ Пациенты должны быть проинформированы о том, что после прекращения лечения существует высокий риск рецидива эозинофильного эзофагита.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) 20–40 мг (в зависимости от выбранного препарата) 1–2 раза в день в течение 8–12 недель или 1 мг/кг на 1 прием дважды в день в течение 8–12 недель у детей значительно облегчают симптомы и приводят к нормализации гистологической картины у значительной группы пациентов. В ряде случаев при тяжелых и рефрактерных формах эозинофильного эзофагита возникает необходимость назначения системных кортикостероидов и даже иммунодепрессантов (азатиоприн) по жизненным показаниям [23].

В современных российских и зарубежных рекомендациях регламентированы схемы лечения эзофагита в острую фазу течения заболевания. Длительность курса лечения наиболее эффективным классом антисекреторных препаратов ингибиторами протонной помпы (ИПП) для эрозивного эзофагита составляет не менее 8 недель при наличии 2-й и большей стадии эзофагита и не менее 4 недель при наличии эзофагита 1-й стадии по Savary – Miller. Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе один раз в день, может быть рекомендован прием ИПП дважды в день [24, 25]. Тактика поддерживающей терапии, определяющаяся расплывчатыми понятиями «по требованию» или «прерывистые курсы», представляет большие сложности как для врачей, так и для пациентов. Врачей, с одной стороны, беспокоит возможность развития побочных эффектов длительной терапией ИПП (более года), с другой стороны, высокая вероятность рецидива заболевания при преждевременной их отмене (80–100%). Пациенты же нередко прекращают прием ИПП при исчезновении симптомов заболевания, несмотря на рекомендуемые длительные курсы терапии [26].

Наилучшие результаты лечения при эзофагите в ряде исследований продемонстрировал представитель группы ИПП рабепразол [27]. Высокая эффективность рабепразола при всех формах ГЭРБ (осложненной или неосложненной) дала право Robinson M., Cheung E., Murthy A., Jokubaitis L. назвать лечение ГЭРБ рабепразолом кислотосупрессивной терапией будущего (*future of acid suppression therapy*) [28].

Marelli S. и Pace F. опубликовали подробный обзор метаанализов по основным кислотозависимым заболеваниям, в котором сделали следующие выводы [29]:

■ Рабепразол является более быстрым и мощным ингибитором протонного насоса по сравнению с другими препаратами этого класса.

■ По результатам клинических исследований рабепразола этот препарат характеризуется быстрым развитием действия с более быстрым снижением симптоматики (часто даже в первый день терапии).

■ Рабепразол является безопасным и хорошо переносимым препаратом, и благодаря своему уникальному метаболизму при его применении ожидается снижение риска взаимодействия между препаратами.

■ При длительной поддерживающей терапии рабепразол подходит для применения «по требованию».

■ Рабепразол обладает клиническими преимуществами в некоторых подгруппах пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, например, у больных с полипрагмазией, а также у пациентов с избыточным весом/ожирением.

В конце 2016 г. на российском рынке был представлен препарат Рабиет® (рабепразол) производства АО «Фармацевтическое предприятие «Оболenskoe». В марте 2010 г. было проведено исследование по биоэквивалентности. Значения концентраций рабепразола в сыворотке крови добровольцев, принимавших препараты Рабиет® и Париет®, статистически достоверно не различались. Характер фармакокинетических кривых, полученных после приема препаратов Рабиет® и Париет®, в целом был сходен, причем индивидуальная вариабельность концентрации рабепразола в обоих случаях получилась примерно одинаковая.

С целью оценки влияния однократного приема антисекреторного препарата на внутрижелудочный pH авторами статьи было проведено клиническое наблюдение с применением пероральной формы рабепразола (Рабиет®) 20 мг. От каждого пациента было получено информированное письменное согласие на обработку обезличенных медицинских данных.

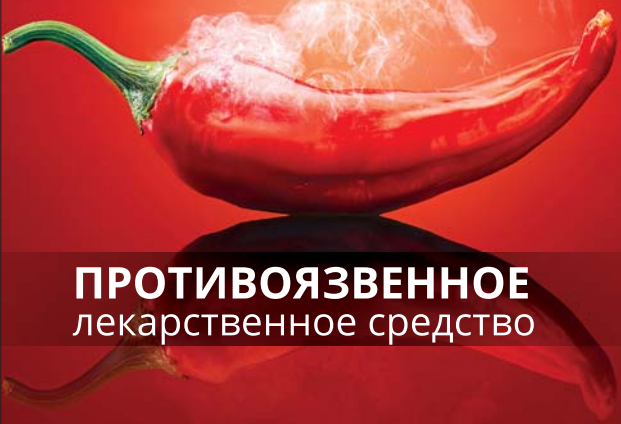
Наблюдались 20 больных с кислотозависимыми заболеваниями, преимущественно гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Больным проводился 24-часовой pH-мониторинг по традиционной методике (прибор «Гастроскан-24», Россия). pH-сенсоры зонда располагали на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера, в кардиальном отделе и теле желудка. Первые 2 ч исследования оценивалась исходная кислотопродукция желудка. Через 2 ч от начала pH-метрии все пациенты принимали 1 капсулу (20 мг) Рабиет®, после чего исследование продолжалось до 24 ч с определением латентного периода действия и максимального уровня pH желудка и пищевода на фоне приема препарата.

В результате исследования по данным суточной pH-метрии пищевода и желудка был отмечен антисекреторный эффект одной дозы 20 мг Рабиет® у 19 (95%) обследуемых. У 1 пациента была выявлена резистентность к рабепразолу. Исходно у всех обследуемых отмечалась либо нормаацидность, либо гиперацидность тела желудка



РАБИЕТ®

РАБЕПРАЗОЛ
ингибитор протонной помпы



ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ лекарственное средство

10 мг капс. №14, 20 мг капс. №14, 20 мг капс. №28



- ИПП с наименьшим риском лекарственных взаимодействий¹
- Биодоступность не зависит от приема пищи, времени суток, приема антацидных препаратов²
- Входит в стандарты лечения³

¹ Robinson M., Horn J. Drugs. 2003; 63 (24): 2739-54.
² Инструкция по медицинскому применению препарата.
³ Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение и ремиссия), стандарт первичной медико-санитарной помощи детям и взрослым при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, стандарт специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените.

Per. удостоверение ЛСП-008784/10 от 06.04.2015 **obc pharm**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Таблица. Данные суточной рН-метрии пищевода и желудка при оценке антисекреторного эффекта одной дозы Рабиет® (20 мг)

Средний рН, тело желудка до лечения	Максимальный рН, тело желудка после лечения	рН >5, тело желудка, пациентов	рН >6, тело желудка, пациентов	Латентный период (среднее время наступления антисекреторного эффекта, ч)
1,2 ± 0,6	7,2 ± 1,1	3 (15%)	16 (80%)	1,9 ± 1,4

в равных количествах по 10 пациентов (50%). При этом минимальный уровень рН тела желудка был достаточно низким у всех пациентов и составлял в среднем $1,2 \pm 0,6$. У 15 (75%) пациентов отмечались лишь кратковременные снижения рН < 4, недостаточные для верификации ГЭРБ. Однако мы, безусловно, понимаем, что такая низкая чувствительность метода прежде всего связана с кратковременностью мониторинга рН нижней трети пищевода, т. к. по условиям исследования ГЭР оценивался лишь первые 2 ч, затем пациенты принимали антисекреторный препарат, что доказывает необходимость проведения 24- или даже 48-часовой рН-метрии пищевода для верификации диагноза ГЭРБ. После принятия 20 мг Рабиет® антисекреторный эффект наступал в среднем через $1,9 \pm 1,4$ ч, при этом минимальное время, за которое рН тела желудка поднималось > 4,0, составило 0,5 ч, а максимальное – 6 ч. У всех обследуемых отмечалась достаточно быстрая скорость изменения кислотности, т. е. рН тела желудка нарастал в течение нескольких минут до необходимого уровня

>4,0. Максимальный уровень рН тела желудка на фоне приема первой дозы Рабиет® имел небольшой разброс и в среднем равнялся $7,2 \pm 1,1$. При этом у большинства пациентов (80%) рН >6,0. Как и следовало ожидать, с наступлением антисекреторного эффекта препарата ни у одного из пациентов не зафиксировано ни одного патологического ГЭР. Результаты рН-метрии представлены в таблице.

Таким образом, рабепразол является не только эффективным, но и безопасным препаратом для лечения эрозивного эзофагита различной этиологии. Рабепразол в основной дозе 20 мг и в дозе 10 мг эффективен и безопасен. На фоне приема препарата значительно повышается качество жизни пациентов с эзофагитом, что обусловлено высокой скоростью наступления клинического эффекта. У пациентов, применяющих препарат рабепразол, наблюдается существенная положительная динамика основных проявлений эзофагита. Рабиет® может являться препаратом выбора как эффективный, качественный и доступный по цене.



ЛИТЕРАТУРА

- Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. The clinical features and predisposing factors of asymptomatic erosive esophagitis. *Dig Dis Sci*, 2016 Dec, 61(12): 3522-9.
- Bradley J, Movsas B. Radiation esophagitis: Predictive factors and preventive strategies. *Semin Radiat Oncol*, 2004 Oct, 14(4): 280-6.
- Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009 Dec, 7(12): 1305-13.
- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Труханов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. М.: АИСПИ РАН, 2013. 80 с.
- Kliemann DA, Pasqualotto AC, Falavigna M, Giaretta T, Severo LC. Candida esophagitis: species distribution and risk factors for infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2008 Sep-Oct, 50(5): 261-3.
- Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(3): S2-S7.
- Wilhelm AB, Miranda-Filho Dde B, Nogueira RA, Rêgo RS, Lima Kde M, Pereira LM. The resistance to fluconazole in patients with esophageal candidiasis. *Arq Gastroenterol*, 2009 Jan-Mar, 46(1): 32-7.
- Голочевская В.С. Пищеводные боли: умеем ли мы их узнавать? *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2001, 16(3): 43-46.
- Borowitz SM. Diagnosis: herpes simplex esophagitis. *Clin Pediatr (Phila)*, 2007 Jul, 46(6): 557-9.
- Amaro R, Poniecka AW, Goldberg RI. Herpes esophagitis. *Gastrointest Endosc*, 2000 Jan, 51(1): 68.
- Baroco AL, Oldfield EC. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008 Aug, 10(4): 409-16.
- Villanueva JL, Torre-Cisneros J, Jurado R, Villar A, Montero M, López F, et al. Leishmania esophagitis in an AIDS patient: an unusual form of visceral leishmaniasis. *Am J Gastroenterol*, 1994 Feb, 89(2): 273-5.
- Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(3): 31-39.
- Geagea A, Cellier C. Scope of drug-induced, infectious and allergic esophageal injury. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008 Jul, 24(4): 496-501.
- Schwartz DA, Pardi DS, Murray AJ. Use of montelukast as steroid sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig. Dis. Sci.*, 2001, 46: 1787-1790.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 338: 719-726.
- Пампура А.Н., Хавкин А.И. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии. *ПМЖ*, 2003, 11(20): 1126-1130.
- Гусева Н.Г. Висцеральные проявления системной склеродермии. *Вестн. РАМН*, 2002, 12: 21-25.
- Suzuki J, Kawasaki Y, Nozawa R, et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*, 2003, 21: 193-197.
- Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig. Dis.*, 2004, 22: 108-114.
- Sam JW, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I. The «foamy» esophagus: a radiographic sign of Candida esophagitis. *Am J Roentgenol*, 2000 Apr, 174(4): 999-1002.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*, 2013 May, 108(5): 679-92.
- Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, 2014 Dec, 147(6): 1238-54.
- Титгат Г. Эндоскопическое исследование при ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск*, 2004, 5: 29-31.
- Kinoshita Y, Hongo M, Kusano M, Furuhashi Y, Miyagishi H, Ikeuchi S. Therapeutic Response to Twice-daily Rabepazole on Health-related Quality of Life and Symptoms in Patients with Refractory Reflux Esophagitis: A Multicenter Observational Study. *Intern Med*, 2017 May 15, 56(10): 1131-1139.
- Tytgat GN, Mccoll K, Tack J et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(3): 249-256.
- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С., Грачева Т.Ю., Воложанина Л.Г. Клиническая эффективность рабепразола. *Медицинский алфавит*, 2017, 9(306): 40-46.
- Robinson M, Cheung E, Murthy A, Jokubaitis L. Rabepazole efficacy in erosive GERD: subgroup analyses from the future of acid suppression therapy (F.A.S.T.) trial. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(1): S33-S34.
- Marelli S, Pace F. Rabepazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev. Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 6(4): 423-435.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВИСКОСАППЛЕМЕНТАРНЫХ И ТРАДИЦИОННОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

В статье проведен анализ результатов лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II–III стадии. Показано, что у пациентов с гонартрозом, не осложненным синовитом, использование терапии с АутоБоТП и гиалуроновой кислотой клинически эффективнее традиционного метода лечения.

Ключевые слова: АутоБоТП, гиалуроновая кислота, гонартроз.

S.V. RYABININ, V.G. SAMODAY, MD, Prof.

Voronezh State Medical University after N.N. Burdenko

COMPARATIVE CLINICAL ANALYSIS OF VISCOCLIMETARY AND TRADITIONAL METHODS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINTS

The article analyzes the results of local treatment of 63 patients with osteoarthritis of the knee-joints II – III stages. It is shown, that the use of therapy with APRP and hyaluronic acid is clinically more effective than the traditional method of treatment in patients with gonarthrosis without synovitis.

Keywords: APRP, hyaluronic acid, osteoarthritis of the knee-joint.

ВВЕДЕНИЕ

Деформирующий остеоартроз (ОА) – хроническое прогрессирующее полиэтиологическое заболевание, при котором нарушается метаболизм и структура суставного хряща: на коленный сустав приходится около трети всех случаев [1, 2]. В России за последние годы распространенность остеоартроза увеличилась на 48%, ежегодно более чем на 20% отмечается рост первичной заболеваемости. По данным Росстата, в РФ насчитывается почти 4 000 000 человек больных ОА, но эти данные не отражают реальную картину распространенности данной патологии, поскольку за медицинской помощью обращаются далеко не все больные. Из-за постоянного болевого синдрома значительно снижается качество жизни и наблюдается преждевременная инвалидизация людей трудоспособного возраста.

Лечение ОА до конца не разработано, доказательством чего являются многочисленные операции по замене дегенеративно разрушенных суставов искусственными [3]. Поиск максимально эффективной и безопасной терапии при данном заболевании является актуальной задачей.

Медикаментозная терапия остеоартроза коленного сустава осуществляется посредством нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хондропротекторов, физиолечения, аппликационной терапии, внутрисуставного введения гормональных препаратов и т. д. В 2003 г. EULAR для улучшения функциональных исходов лечения гонартроза рекомендована вискоапплементарная терапия, направленная на восстановление свойств

синовиальной жидкости [4]. Для интраартикулярной коррекции состава и свойств СЖ применяются инъекции препаратов гиалуроновой кислоты [5], а также обогащенной тромбоцитами плазмы (АутоБоТП) [6–9]. Согласно литературным данным, тромбоцитарные аутогенные факторы роста (трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β) и инсулиноподобный фактор роста-1) стимулируют работу синовиальных клеток [10]. Однако пока не ясно, какую нишу в терапии гонартроза занимает АутоБоТП.

Цель исследования – сравнительный анализ традиционного метода лечения гонартроза с вискоапплементарной терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе травматологического отделения БУЗ ВО ВГКБСМП №1 медицинского центра «ДАО Газпроектинжиниринг». Результаты исследовательской работы базируются на данных наблюдения за 63 пациентами с гонартрозом (37 женщин, 26 мужчин) в возрасте 25–73 года.

Диагноз «остеоартроз» выставлялся на основании диагностических критериев, предложенных на первом съезде ревматологов России в 1993 г. (Л.И. Беневоленская, 1993). Рентгенологическую стадию определяли по Келгрену – Лоуренсу (1957). Все пациенты ранее проходили курсы консервативной реабилитационной терапии. Критерии включения: длительность последнего эпизода боли в области коленного сустава не менее четырех месяцев; наличие на рентгенограммах признаков остеоартроза II–III стадии; тяжесть гонартроза не менее 4

баллов по альгофункциональному индексу Лекена, неэффективность предшествующего лечения, включая НПВП. У всех пациентов на момент начала лечения отсутствовали признаки синовита коленных суставов.

Все пациенты были разделены на три группы, сравнимые между собой по основным физиологическим и клиническим показателям (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов основных и контрольной групп

Показатели	Группа исследования		
	АутоБоТП (I группа) (n = 20)	АутоБоТП с ГК (II группа) (n = 20)	Традиционная терапия (контрольная группа) (n = 23)
Возраст	55,65 ± 3,12	53,93 ± 3,15	54,42 ± 4,32
Длительность заболевания (годы)	6,2 ± 0,33	5,21 ± 0,41	5,42 ± 0,72
Индекс массы тела	29,45 ± 1,2	30,36 ± 1,4	31,53 ± 1,5
Рентгенологическая стадия:			
II	15	14	19
III	5	6	4

Пациенты I группы получали курс АутоБоТП, заключающийся в пятикратной интраартикулярной инъекции в коленный сустав аутоплазмы в объеме 3,0–5,0 мл и частотой 1 раз в неделю с соблюдением правил антисептики в асептических условиях. АутоБоТП получали из 9 мл цельной крови из локтевой вены пациента, забираемой в специальную вакуумную пробирку Plasmolifting™, содержащую антикоагулянт – гепарин натрия высокой степени очистки и прозрачный гель – фильтр, отделяющий плазму от компонентов крови и продуктов гемолиза. Центрифугирование проводили в течение 5 минут со скоростью 3500 об/мин на аппарате «Ева – 20» (Германия). При помощи стерильного одноразового шприца для инъекции брали среднюю фракцию богатую тромбоцитами. Во II группе исследования, лечение гонартроза осуществлялось при помощи АутоБоТП и гиалуроновой кислоты. В качестве препарата гиалуроновой кислоты использовался СИНВИСК® (Genzyme Biosurgery, США). При лечении производилось интраартикулярное введение СИНВИСК® в объеме 6 мл в коленный сустав на второй неделе лечения, заменяя инъекцию АутоБоТП. Пациенты контрольной группы получали комплексное лечение остеоартроза коленных суставов согласно рекомендациям ESCEO (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases). Пациенты получали курсами НПВП, различные способы местного лечения, физиотерапевтическое лечение, препараты хондропротекторного ряда.

Для оценки результатов исследования использовалась визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) в покое и при

движении по ровной поверхности, альгофункциональный индекс Лекена (1987), индекс WOMAC (1988) (по показателям «болевого синдром», «функциональная недостаточность»). Результат лечения оценивали проспективно непосредственно перед началом лечения, через 3 недели от начала лечения, 6 недель, 12 недель и 24 недели.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценка динамики боли в покое и при ходьбе по ровной поверхности по ВАШ при проведении лечения с использованием АутоБоТП, АутоБоТП и гиалуроновой кислоты и традиционным методом лечения у больных с гонартрозом представлена в таблице 2.

При оценке показателей боли по ВАШ у всех обследованных больных отмечена выраженная положительная динамика. На протяжении 6 недель лечения больные отмечали стабильное уменьшение боли, снизившейся в покое в первой группе на 94,6% и во второй на 87,5%, в контрольной группе – на 90,9%, а также при ходьбе по ровной поверхности – на 77,8, 86,0 и 75,0% соответственно. Полученные данные свидетельствуют об эффективности проводимых курсов лечения, но достоверно более значимых изменений показателей относительно проводимой терапии не наблюдалось. Однако начиная с 6-й недели лечения у пациентов I и контрольной групп наблюдался рост боли в покое, увеличившийся к 24-й неделе на 8,9 и 33,3% соответственно, а при ходьбе по ровной поверхности – на 19,5 и 25% при относительно постоянной величине данных параметров у пациентов II группы за весь период наблюдения.

Оценка специфических симптомов и ограничений функции суставов по индексу WOMAC, по критериям «болевого синдром» и «функциональная недостаточность», «суставная скованность» показала положительные результаты во всех группах относительно начала лечения (табл. 2).

Снижение индекса WOMAC наблюдается вплоть до 6-й недели. Болевой синдром в первой группе уменьшился на 75,5%, во второй – на 73,6%, в контрольной – на 64,5%. Оценка функциональной недостаточности показала увеличение активности на 64,2% в группах, получавших вискозапплементарную терапию, а в контрольной группе на 45,1%. Начиная с 12-й недели значения индекса WOMAC по всем критериям увеличивались, причем наиболее интенсивные изменения наблюдались в контрольной группе, уже к 12-й неделе превысив показатели третьей недели, тогда как для первой и второй групп только к 24-й недели приблизились по величине к 3-й неделе. Таким образом, монотерапия АутоБоТП и АутоБоТП совместно с гиалуроновой кислотой является эффективным методом лечения гонартроза. В обеих исследуемых группах улучшение более чем на 60% наступает уже к 3-й неделе от начала терапии и поддерживается на протяжении 24 недель наблюдения.

Наряду с индексом WOMAC, для оценки эффективности использовался индекс Лекена. Оценка эффективности лечения также выявила положительную динамику во

всех группах. В первой и второй группах наблюдения значения индекса Лекена были достоверно ниже через 3, 6, 12 недель от начала терапии и незначительно увеличены к 24-й неделе (табл. 2). В контрольной группе наблюдалось незначительное снижение в течение 6 недель и интенсивный рост к 24-й неделе. Аналогичность зависимостей индексов WOMAC и Лекена свидетельствует об одинаковой статистической информативности и надежности.

Обобщая результаты лечения, отметим, что положительная динамика терапии в оценке показателей интенсивности болей по ВАШ, индексов WOMAC и Лекена выявлена во всех группах лечения, однако в группах пациентов, в лечении которых применяли вискоасплементарную терапию, были отмечены более выраженные изменения, чем в контрольной группе. Статистически значимой разницы между группой, получавшей АутоБоТП, и группой, принимавшей АутоБоТП с гиалуроновой кислотой, не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Применение АутоБоТП в терапии гонартроза отличается более выраженной клинической эффективностью у больных с II–III ст. по Келгрену – Лоуренсу (неосложненный синовитом) при пятикратном интраартикулярном введении с интервалом 1 раз в неделю по сравнению с традиционным методом лечения, что выражается в снижении интенсивности болевого синдрома, улучшении функциональных возможностей, сохранении полученного результата до полугода.
2. Совместное использование АутоБоТП и гиалуроновой кислоты в лечении гонартроза при сравнительной

оценке клинической эффективности достоверно не отличается от монотерапии с применением АутоБоТП. Однако стоит отметить, что препараты гиалуроновой кислоты имеют высокую стоимость, поэтому изолированное применение в лечении АутоБоТП экономически более выгодно и финансово не обременяет пациентов.

3. Лечение с использованием АутоБоТП характеризуется отсутствием побочных реакций и хорошо переносится пациентами.

Таблица 2. Оценка эффективности лечения (в процентах к исходному уровню)

Шкалы и клинические опросники		Группа исследования	Неделя наблюдения			
			3	6	12	24
ВАШ	выраженность боли в покое	I	26,8	5,4	5,4	14,3
		II	22,5	12,5	12,5	12,5
		контрольная	21,2	9,1	33,3	42,4
	выраженность боли при ходьбе по ровной поверхности	I	47,2	22,2	23,6	41,7
		II	36,0	14,0	14,0	20,0
		контрольная	35,0	25,0	27,5	55,0
Индекс WOMAC	болевого синдром	I	55,7	24,5	26,6	40,1
		II	46,8	26,4	27,7	31,5
		контрольная	48,1	35,5	47,5	65,0
	функциональная недостаточность	I	54,1	30,0	32,9	42,3
		II	59,4	40,3	46,0	50,8
		контрольная	67,0	56,2	73,6	86,4
	суставная скованность	I	60,2	33,8	39,8	61,0
		II	46,3	35,8	35,8	47,4
		контрольная	65,9	54,9	68,3	76,8
Индекс Лекена		I	57,2	39,8	38,2	48,1
		II	66,4	38,5	40,0	44,4
		контрольная	73,2	67,5	74,6	84,2

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза. *РМЖ. Ревматология*, 2000, 9: 377–381.
2. Nelson AE, Renner JB, Schwartz TA, Kraus VB, Helmick CG, Jordan JM. Differences in multijoint radiographic osteoarthritis phenotypes among African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis project. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(12): 3843–3852.
3. Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications, 2000, 304 p.
4. Самусев С.Р., Маланин Д.А., Новочадов В.В., Беликов А.А. Комплексная оценка эффективности вискоасплементарной терапии у больных с гонартрозом. *Бюл. Волгогр. науч. центра РАМН*, 2008, 4: 51–55.
5. Antonov D.A. Molecular Mechanisms of the Lubricating Function of the Synovial Fluid Control. *European Journal of Molecular Biotechnology*, 2013, 2(2): 48–57.
6. Маланин Д.А., Новочадов В.В., Демкин С.А., Демещенко М.В., Данилов Д.И. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии. *Травматология и ортопедия России*, 2014, 4(73): 52–59.
7. Емелин А.Л., Ахтямов Ф.А. Клиническая эффективность тромбоцитарной аутоплазмы при лечении остеоартрозов. *Вестник современной клинической медицины*, 2013, 6: 26–29.
8. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Аминова З.М., Емелин А.Л., Овечкина М.В. Применение тромбоцитарной аутоплазмы при лечении гонартроза и коксартроза. *Практическая медицина*, 2013, 1–2–2 (69): 17–20.
9. Самодай В.Г., Рябинин С.В., Полесский М.Г. Использование аутогенных факторов роста в лечении деформирующего артроза крупных суставов. Всерос. науч.-практ. конф. «Классика и инновации в травматологии и ортопедии». Изд-во: ООО «Амирит», 2016: 306–309.
10. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synovocytes: implications for intraarticular injury and therapy. *Am J Sports Med*, 2014, 42(5): 1204–1210.

В.В. ЦУРКО^{1,2}, д.м.н., профессор, Е.А. ЗАМЯТИНА³, к.м.н., Г.Г. БАГИРОВА³, д.м.н., профессор¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва³ Оренбургская государственная медицинская академия Минздрава России

ОСТЕОАРТРИТ:

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

Остеoarтрит (син.: артроз, остеоартрит, остеоартритическая болезнь, деформирующий остеоартроз, дегенеративная артропатия, дегенеративно-дистрофическая болезнь суставов, болезнь Келлгрена и др.) – гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими и клинико-морфологическими проявлениями и исходом, что послужило поводом на современном этапе изучения данной патологии выделять его фенотипы.

Ключевые слова: остеоартрит, терапия, артериальная гипертензия, нимесулид.

V.V. TSURKO¹, MD, Prof., E.A. ZAMYATINA², PhD in medicine, G.G. BAGIROVA², MD, Prof.

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow

² Orenburg State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

OSTEOARTHRITIS: MANAGEMENT OF PATIENTS AND COMPLIANCE TO TREATMENT

Osteoarthritis (syn: arthrosis, osteoarthritis, osteoarthritic disease, deforming osteoarthritis, degenerative arthropathy, degenerative-dystrophic joint disease, Kellgren's disease, etc.) is a heterogeneous group of joint diseases of various etiology with similar biological, and clinical and morphological manifestations and outcome, which gave occasion to determine its phenotypes at the current stage of studying this pathology.

Keywords: osteoarthritis, therapy, hypertension, nimesulide

Остеoarтрит (далее ОА) становится все более распространенным из-за старения населения и эпидемии тучности и в последние годы рассматривается как остеоартритическая болезнь, т.е. значительно шире, чем это было принято в последние годы прошлого века. В основе ОА лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц, что является результатом одновременного действия механических, биологических и иммуногенетических факторов, которые нарушают синхронные процессы биодегенерации клеток суставного хряща и субхондральной кости и синтеза их матрикса как функции жизнедеятельности в структуре саморегуляции.

ОА получает большее распространение с возрастом и в группе лиц 50 лет и старше имеет гендерные различия, более часто поражая женщин, чем мужчин. По локализации коленные, тазобедренные и суставы кистей рук наиболее подвержены этому заболеванию. Боль в суставах, деформация за счет отека и деформация за счет нарастающей пролиферации ведут к потере их функции и выступают основными клиническими проявлениями, приводящими к необходимости нефармакологического, фармакологического и хирургического лечения, что является значительной экономической нагрузкой на общество, отражаясь на бюджете здравоохранения [1].

Клиницисты признают, что выявление ранних признаков болезни в условиях клинической практики представляет собой очень сложную задачу, а диагноз ее ставят на поздних стадиях ее развития, слишком поздно, чтобы ожидать существенной помощи от лекарственных препаратов замедленного действия, модифицирующих течение болезни. Диагностика заболевания базируется на клини-

ческих и рентгенографических признаках. Рентгенография пока остается «золотым стандартом» инструментального обследования суставов, при этом почти половина пациентов с рентгенографическими признаками ОА не имеют болевого симптома, и наоборот: пациенты могут иметь выраженный суставной синдром без рентгенологических изменений в суставах. Болезнь обычно прогрессирует в течение нескольких лет, хотя симптомы могут долго оставаться без динамики [2].

Терапия суставного синдрома при ОА должна учитывать нозологические составляющие данного синдрома-комплекса. Все-таки наиболее частой причиной боли в суставах являются дегенеративно-воспалительные изменения в тканях сустава.

Решение по инвазивному вмешательству принимает специалист с учетом интерпретации рентгенологических и данных дополнительных методов исследования, исходя из оценки тяжести симптомов, предпочтений и убеждений пациента и экономических затрат.

Рекомендации по лечению суставного синдрома касаются врача и пациента. Пациенту с установленным диагнозом врач должен предоставить полную информацию о его болезни, о предлагаемом курсе как лекарственного, так и немедикаментозного метода лечения, рекомендовать продолжать вести активный образ жизни, что является более эффективным при острой или подострой боли, чем находиться в постели. Рассматриваются варианты самопомощи с использованием брошюр, интернет-материалов, а также способы сделать их наиболее эффективными в каждом конкретном случае. При решении вопроса об ограничении трудовой деятельности и физической активности врачу общего профиля, а также специалистам ЛФК и реабилитологам необходимо учитывать возраст,

состояние общего здоровья, в т. ч. и физического состояния, для выполнения поставленных задач.

Медикаментозная тактика лечения ОА предусматривает назначение препаратов, устраняющих болевой синдром. В официальных национальных и европейских рекомендациях рекомендуют начинать лечение с парацетамола (ацетаминофена) у пациентов при боли от легкой до умеренной степени. Парацетамол имеет умеренный кратковременный положительный эффект у пациентов с болью в суставах, а также свои риски и отличается по цене. Это более слабый анальгетик, чем НПВП, и при приеме в суточной дозе 4 г и более, особенно при передозировке, может вызвать токсическое действие на печень со значительным повышением уровня аминотрансфераз [3, 4].

В большинстве случаев назначаются НПВП, но при этом учитывают сопутствующие болезни, прежде всего кардиоваскулярные нарушения и патологию желудочно-кишечного тракта [5].

Комплексная терапия остеоартроза широко включает медленнодействующие симптоматические средства: глюкозамин, хондроитин сульфат, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин и др. Местная терапия использует аппликации НПВП, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов и препараты гиалуроновой кислоты.

Врач прежде всего рассматривает терапию на предмет оценки болевого синдрома, в основном его выраженности и функционального дефицита, и с учетом доказанной эффективности и риска побочных эффектов. Дегенеративные процессы при боли в суставах часто сопровождаются вторичным воспалительным процессом, что подтверждается положительными результатами лечения НПВП. Применение НПВП при ОА обоснованно, но из-за коморбидности и наличия фенотипов болезни, входящих в состав данного синдрома, сроки приема НПВП не ясны, а длительный прием их чреват многочисленными осложнениями [6].

Новая эра в медицине открылась с разработки селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая отвечает за развитие воспалительных реакций в организме, но не нарушает физиологические функции организма. Препараты, ингибирующие ЦОГ-2, влияя на редукцию воспаления, в то же время не оказывают разрушительные воздействия на физиологические функции, в частности на ulcerацию желудочно-кишечного тракта. К данной группе препаратов относится представитель НПВП – селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид.

С момента своей разработки в 1985 г. нимесулид прочно вошел в клиническую практику более чем в 50 странах мира. Клиническая эффективность препарата у больных с болевым синдромом высока [7]. В России нимесулид занял прочную позицию одного из лидеров по повсеместному применению в клинической практике в качестве универсального анальгетика как для купирования острой боли, так и для длительного лечения хронического болевого синдрома [8].

Его эффект связан с подавлением синтеза не только простагландинов, но и супероксидных анионов, фактора

активации тромбоцитов, лейкотриена B_4 , со снижением активности эластазы и коллагеназы. При этом низкую частоту поражения ЖКТ на фоне лечения нимесулида связывают не только с ЦОГ-2-селективностью препарата, но и с антигистаминным действием, приводящим к снижению секреции соляной кислоты в желудке. Оптимальная доза препарата составляет 100 мг 2 раза в день. По результатам нескольких плацебо-контролируемых исследований частота побочных эффектов на фоне приема нимесулида не отличается от таковой у плацебо или лучше, чем на фоне приема других НПВП [9].

Последние данные показали, что 15–25% пациентов с болью в суставах страдают гипертензией. По данным метаанализа, подавление простагландинов НПВП может приводить к большему повышению АД у нелеченых гипертоников, чем у нормотоников [10].

Следует учитывать, что если пациент использует лекарства, эффективность которых повышается при приеме диуретиков или натрийурезе, то риск также повышен. К таким препаратам относятся ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, α - и β -адреноблокаторы и вазодилататоры. Другими словами, выбор у врача в данной категории пациентов всегда оказывался невелик: при необходимости длительного обеспечения анальгезии с помощью НПВП было возможным назначение лишь современных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [11, 12].

Препараты, ингибирующие ЦОГ-2 влияют на редукцию воспаления, не оказывая разрушительного воздействия на физиологические функции, в частности не вызывают ulcerацию желудочно-кишечного тракта. К данной группе препаратов относится представитель НПВП – селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид

В связи с этим особенно важным видится использование такого НПВП, которому несвойственны указанные выше эффекты. Согласно полученным в недавнем прошлом данным, таковым можно считать нимесулид [13].

В недавно завершившемся исследовании, в котором проводилось сравнение эффекта нимесулида и диклофенака, акцент был сделан именно на изучении влияния этих препаратов на течение артериальной гипертензии и уровень АД у нормотоников. Было установлено, что нимесулид обладает менее выраженной способностью повышать АД у лиц с исходно нормальным его уровнем и у больных ОА в сочетании с эссенциальной АГ. Следует отметить, что основополагающие механизмы повышения АД у больных остеоартрозом в сочетании с ГБ, принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ, в частности диклофенак, связаны с задержкой в организме обследованных пациентов натрия и воды, нарушением прооксидантного баланса и метаболизма оксида азота. Приведенные данные позволяют считать, что повышение АД в подгруппах больных ОА в сочетании с АГ также связаны и с нарушением эндотелиальной функции, что, вероятно, ведет к

повышенной выработке вазоконстрикторных биологически активных веществ. В ходе проведенного исследования удалось установить, что у пациентов, страдающих ОА в сочетании с АГ и принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (диклофенак), формируется не только задержка натрия и увеличение объема внеклеточной жидкости, но и более значимая эндотелиальная дисфункция, что способствует повышению АД и, как следствие, ухудшению течения гипертонической болезни [14].

Напротив, в подгруппе пациентов с ОА в сочетании с АГ, принимающих нимесулид, данные изменения показателей системной гемодинамики и эндотелиальной функции были сопоставимы с исходными показателями, что обосновывает целесообразность применения данного препарата в комплексном лечении больных ОА в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией [15]. На современном этапе большое внимание уделяется препаратам-дженерикам, и на сегодня мы располагаем новым таблетированным препаратом Нимесан из группы нимесулидов, который имеет достоинство – мгновенно растворяться, обеспечивая тем самым быстрое всасывание, а значит, и более быстрое по времени наступление обезболивающего эффекта. У Нимесана нейтральный вкус, и он удобен для пациентов с нарушением глотания. Вместе с тем многочисленные исследования показали, что эта группа препаратов предотвращает повреждение хряща, что в перспективе обеспечивает ему применение у пациентов с заболеваниями суставов. Нимесан – препарат с доказанным минимальным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

В России нимесулид занял прочную позицию одного из лидеров по повсеместному применению в клинической практике в качестве универсального анальгетика как для купирования острой боли, так и для длительного лечения хронического болевого синдрома

Нимесан отличается и выигрышной стоимостью: он на 20–40% доступнее известных аналогов. Схема применения и дозировки: внутрь после еды по 50–100 мг 2 раза в сутки с обязательным запиванием водой в количестве не менее 100 мл. У пациентов с хронической печеночной недостаточностью суточная доза составляет 100 мг, и с последующей рекомендацией ее не увеличивают, т. е. следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Для уменьшения боли в сочетании с мышечным напряжением, что достаточно часто встречается при суставном синдроме, особенно у пожилых, вместе с Нимесаном могут использоваться миорелаксанты.

На современном этапе лечения хронических болезней, в т. ч. и ОА, важным является приверженность пациентов к лечению. По определению ВОЗ, «приверженность к лечению (комплаентность) – это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений

образа жизни соответственно рекомендациям врача или медицинского работника» [16].

По оценке специалистов, долгосрочная приверженность к любому лечению, независимо от заболевания, низкая и не превышает 50%, особенно при хронической патологии: она требует длительного, часто пожизненного, приема лекарственных препаратов и соблюдения ряда врачебных рекомендаций.

По данным ряда исследований, недостаточная приверженность к назначенной врачами терапии наблюдается у 26–59% пожилых больных, а большинство вмешательств увеличивает приверженность чуть более 10%, будучи в то же время достаточно затратными по времени или слишком сложными для внедрения в повседневную практику. Все это делает крайне актуальным поиск новых путей по увеличению приверженности к лечению, особенно пожилых пациентов.

Низкая приверженность является основной причиной недостаточного терапевтического эффекта, увеличивает вероятность осложнений основной болезни, снижает качество жизни больных.

Недооценка низкого комплаенса, особенно при болевом синдроме, у пациентов с ОА ведет к неправильной тактике лечения: коррекции терапии, увеличению доз препаратов и необоснованной госпитализации [17, 18].

У пожилых больных проблема приверженности к лечению особенно важна: у них чаще всего страдают сразу несколько органов и систем и они вынуждены принимать большое количество лекарств в разных дозах и в разное время. К тому же при хронических заболеваниях, в т. ч. и при ОА, приверженность к лечению снижается с течением времени. Это связано со страхом относительно большого количества препаратов и, соответственно, некорректным их приемом, большей многокомпонентной стоимостью терапии. Частота несоблюдения режима приема лекарств возрастает в два раза при ежедневном приеме трех медикаментов и более [19].

Приверженность больных ОА к лечению и факторы, на нее влияющие, плохо поддаются контролю. Между тем проблема лечения и реабилитации больных с этой патологией имеет важное медицинское, социальное и экономическое значение. Болезнь относится к группе хронических поражений опорно-двигательного аппарата и, начинаясь обычно после 40 лет, с возрастом постепенно прогрессирует. При ОА резко снижаются функциональные возможности суставов – от незначительной функциональной недостаточности до полного нарушения их функции, что требует замены сустава. При длительном течении недуга необходим практически постоянный прием лекарственных средств различных фармакологических групп. К тому же, наряду с общими для различных болезней, при ОА могут иметь место факторы, влияющие на приверженность к терапии, характерные только для данной патологии [20].

Таким образом, на сегодняшний день всеми специалистами подчеркивается необходимость комплексного подхода к терапии ОА, основанного на принципах как нелекарственных методов воздействия, так и фармако-

логических, среди которых НПВП (например, Нимесан). Нимесулиды – лидеры среди НПВП – являются препаратами выбора при купировании суставного синдрома и нередко его воспалительного компонента. Клинико-морфологические проявления ОА носят, как правило, прогрессирующий характер, что требует своевременной клинической оценки и приверженности пациентов к терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Науч. практич. ревматол.*, 2016, 54(6): 641-653.
2. Олюнин Ю.А. Остеоартроз. Актуальные вопросы диагностики и лечения. *РМЖ*, 2012, 7: 385-388.
3. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, Manworren R, Merkel S. Pain assessment in the patient unable to self-report: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manage Nurs*, 2011, 12: 230-250.
4. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006, 1: CD004257.
5. Егоров И.В., Цурко В.В. Особенности лечения суставного синдрома у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Фарматека*, 2010, 11: 62-65.
6. Kroenke K, Krebs EE, Wu J, Yu Z, Chumbler NR, Bair MJ. Telecare collaborative management of chronic pain in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312: 240-248.
7. Rainsford KD. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2006, 22: 1161-1170.
8. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата Нимесулид: новые данные. *РМЖ*, 2001, 15: 6-8.
9. Gacía Rodrigues LI, Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet*, 2006, 368: 1745-1747.
10. Johnson AC, Nguyen TV, Day RO. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 121: 289-300.
11. Dahlof B, Sever P, Poulter NR. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 895-906.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии (исследование ЭТНА). *Consilium medicum*, 2005, 7: 25-27.
13. Khan S. Nimesulide and adverse drug reactions: Time for a database. *J. Postgrad. Med.*, 2008, 54: 242-246.
14. Марева В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертензией, остеоартрозом и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ). *Серд. недостат.*, 2005, 8: 204-208.
15. Aw TJ, Haas SJ, Liew D et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165: 490-496.
16. Messier SP, Mihalko SL, Legault C et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, 310: 1263-1273.
17. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Остеоартроз – клиническая терапия, диагностика, подходы к терапии. *Consilium medicum*, 2012, 1: 45-49.
18. Makris UE et al. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*, 2014, 312: 825-836.
19. Broderick JE, Keefe FJ, Bruckenthal P, Junghaenel DU, Schneider S, Schwartz JE, et al. Nurse practitioners can effectively deliver pain coping skills training to osteoarthritis patients with chronic pain: a randomized, controlled trial. *Pain*, 2014, 155: 1743-1754.
20. Замятина Е.А., Багирова Г.Г., Цурко В.В. Остеоартроз: ведение пациентов с учетом коморбидности и приверженности к лечению. *Практик. врач сегодня*, 2014, 2-3: 21-30.

НИМЕСАН®
5 : 0
БОЛЬ



ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И БОЛИ



НИМЕСАН®

Нимесулид таблетки 100 мг №20
Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риск, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией
обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»:
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



SHREYA®
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз
 ** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

РЕКЛАМА

Подробную информацию смотрите в инструкции
к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов
здравоохранения

ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В современных условиях иммуносупрессивная терапия системных ревматических заболеваний (РЗ) получает все большее распространение. В то же время активное применение иммуносупрессоров, в т. ч. генно-инженерных биологических препаратов, сопровождается нарастанием оппортунистических инфекций. К числу последних относится пневмоцистная пневмония (ППн), которая представляет собой серьезное осложнение со значимой летальностью у больных РЗ. Однако, учитывая неоднородные данные о рисках, касающихся конкретных РЗ и той или иной иммуносупрессивной терапии, создание основанного на доказательных принципах всеобъемлющего руководства по профилактике ППн в ревматологии в настоящее время не представляется возможным. Определенными ориентирами для практических врачей могут служить опубликованные разными авторскими коллективами алгоритмы профилактики ППн, которые, несомненно, подлежат дальнейшей доработке (или переработке) по мере накопления новых данных в рамках рассматриваемой проблемы.

Ключевые слова: пневмоцистная пневмония, ревматические заболевания, глюкокортикоиды, цитостатики, ко-тримоксазол, профилактика.

B.S. BELOV, MD, G.M. TARASOVA, PhD in medicine, D.S. BUKHANOVA

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

PNEUMOCYSTIC PNEUMONIA IN RHEUMATIC DISEASES: CURRENT ISSUES IN PROPHYLAXIS

In the current context, immunosuppressive therapy of systemic rheumatic diseases (RD) is becoming more widespread. At the same time, the active use of immunosuppressors including genetically engineered biological preparations is accompanied by an increase in opportunistic infections. The latter include pneumocystic pneumonia (PPn), which is a serious complication with significant mortality in patients with RD. However, given the heterogeneous data on the risks of specific RH and some or other immunosuppressive therapy, the development of an evidence-based comprehensive guide on the prevention of PPn in rheumatology is currently not possible. Specific guidelines for practical physicians can serve as algorithms of PPn prevention published by different authors, which are sure to be further followed-up (or processed) as new data are accumulated within the framework of the problem under consideration.

Keywords: pneumocystis pneumonia, rheumatic diseases, glucocorticoids, cytostatics, co-trimoxazole, prophylaxis.

Реуменосистис каринии – микроорганизм, впервые описанный в 1909 г. Шагасом и выделенный в отдельный вид в 1912 г. Деланое, длительное время рассматривался как безвредный. Клиническое значение данного возбудителя было установлено в 1942 г., когда была показана его роль в возникновении интерстициальной плазмоцитарной пневмонии, вспышки которой наблюдали у недоношенных новорожденных и детей с иммунодефицитными состояниями. В дальнейшем была доказана принадлежность данного микроорганизма к грибам. В 1994 г. возбудитель пневмоцистоза человека получил название *P. jiroveci* – по фамилии чешского ученого-паразитолога Отто Йировица, впервые описавшего этот микроорганизм как причину легочного заболевания у человека [1].

Начиная с 1980 г. клиническая значимость этого возбудителя чрезвычайно возросла в связи с повсеместным распространением ВИЧ-инфекции, а пневмоцистная пневмония (ППн) была официально признана СПИД-ассоциированным заболеванием [2]. С внедрением в практику антиретровирусных препаратов и триметоприм-сульфаметоксазола (ко-тримоксазола), ставшего средством выбора для лечения и профилактики ППн, частота последней в ВИЧ-инфицированной популяции значительно снизилась. Наряду с этим, ППн стала все более частым осложнением

у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией без ВИЧ-инфекции, включая таковых с системными ревматическими заболеваниями (РЗ) при лечении глюкокортикоидами (ГК), цитотоксиками и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

На сегодняшний день имеются общепринятые методические рекомендации по профилактике ППн для ВИЧ-инфицированных больных, а также для пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями, и реципиентов трансплантированных органов. В то же время международные согласительные рекомендации для больных с системными РЗ в целом отсутствуют, несмотря на высокую летальность от ППн среди данной категории пациентов (45,7%) [3]. Опросы практических ревматологов в отношении профилактики ППн при РЗ выявили разнообразие точек зрения (нередко – прямо противоположных) по этой проблеме [4, 5]. В настоящей статье проанализированы данные литературы последних лет, посвященные проблеме профилактики ППн у больных РЗ.

ПРОБЛЕМЫ В ПОДГОТОВКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Исследователи, занимающиеся данным вопросом, отмечают ряд трудностей в подготовке унифицированных

рекомендаций по профилактике ППн для системных РЗ. Во-первых, системные РЗ встречаются относительно нечасто. С учетом низкой встречаемости ППн в этой популяции абсолютное число случаев рассматриваемой патологии будет невелико. Во-вторых, среди системных РЗ частота ППн значительно варьирует. Так, по данным мета-анализа, включавшего 11 905 больных РЗ, частота развития ППн у больных гранулематозным полиангиитом (ГПА) составила 12%, дерматомиозитом/полимиозитом (ДМ/ПМ) – 6%, системной красной волчанкой (СКВ) – 5%, ревматоидным артритом (РА) – 1%. Необходимость лечения в стационаре по поводу ППн также была максимальной для больных ГПА и составила 89 случаев на 10 000 госпитализаций в год. Для других РЗ показатели были следующими: узелковый полиартериит (УП) – 65, воспалительные миопатии – 27, СКВ-12, системная склеродермия (ССД) – 8, РА – 2 [3]. Результаты исследования американских авторов продемонстрировали целесообразность назначения профилактики только у тех категорий пациентов, где риск развития ППн равен или превышает 3,5% [6]. Следовательно, рекомендации по профилактике ППн должны быть прописаны для каждого РЗ в отдельности.

ФАКТОРЫ РИСКА ИНФЕКЦИИ

Определение факторов риска развития ППн у больных системными РЗ в значительной степени способствовало бы разработке руководства по профилактике. Однако в таких гетерогенных популяциях выполнение подобного исследования представляется весьма непростым, поскольку свой вклад в развитие инфекции вносят как патофизиологические особенности самого РЗ (включая фоновый аберрантный иммунитет), так и иммуносупрессивная терапия, применяемая для лечения этих заболеваний.

Значимым фактором риска в популяции больных СПИДом является уровень CD4+-лимфоцитов, составляющий менее 200 клеток/мкл [7]. В то же время имеется недостаточно данных, подтверждающих значимость подобного уровня при системных РЗ. Более того, все исследования, посвященные этому вопросу, были ретроспективными. Так, в работе E. Sowden и соавт. проанализированы данные больных без ВИЧ-инфекции, но с высоким риском ППн. Показано, что уровни CD4+-лимфоцитов < 250 клеток/мкл наблюдались во всех случаях (8 пациентов), при которых развилась ППн на фоне различных аутоиммунных заболеваний. При этом в 6 случаях содержание CD4+-лимфоцитов составило < 200 клеток/мкл [8]. В ретроспективном исследовании J. Li и соавт. у всех больных с системными РЗ, у которых развилась ППн, содержание CD4+-лимфоцитов было < 250 клеток/мкл (87 ± 78) [9]. Однако в обеих указанных работах не проведены сопоставления рассматриваемого параметра с таковым у больных с системными РЗ без ППн. Для оценки значимости данного маркера в инициации профилактики ППн у больных системными РЗ необходимы дальнейшие, желательно проспективные сравнительные исследования.

В некоторых работах обращается внимание на снижение абсолютного числа лимфоцитов у больных системными

РЗ, у которых в дальнейшем развилась ППн [3, 9, 10–13]. Однако контрольная «точка отсечения» уровня лимфоцитов, при которой следует начинать профилактику, до сих пор дебатирована. В ретроспективном исследовании B. Godeau и соавт., включавшем 44 больных с ГПА (из них 12 – с ППн), которые получали ГК и цитостатики, установлено, что фактором риска развития ППн была лимфопения, имевшая место как исходно (≤ 800 клеток/мл, $p = 0,018$), так и через 3 мес. от начала иммуносупрессивной терапии (≤ 600 клеток/мл, $p = 0,014$) [14]. В гетерогенной группе больных с системными РЗ, которые получали преднизолон в суточной дозе ≥ 30 мг, число лимфоцитов < 500/мл расценивалось как независимый фактор риска ППн (ОР 12,4 95% ДИ 1,07–14,4, $p = 0,044$) [15]. В исследовании A. Porges и соавт. среди больных СКВ, получавших ГК и цитостатики, ППн наблюдалась в 66% случаев при снижении числа лимфоцитов < 350/мл [15].

В настоящее время иммуносупрессивные препараты, применяемые для лечения системных РЗ, рассматриваются в качестве факторов риска различных инфекций, включая оппортунистические, подобные ППн. Однако в отношении ГК как наиболее часто применяемых препаратов остается нерешенным вопрос: какая все-таки доза повышает риск ППн – средняя, суточная, пульсовая или кумулятивная [10, 17, 18]. Согласно различным источникам, в зависимости от категории больных суточная доза ГК (в пересчете на преднизолон), способствующая развитию ППн, колеблется от >15 мг до > 40 мг [2, 15, 19–21]. По данным клиники Мейо, доза 30 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте рассматривается как ключевой фактор риска ППн. Однако среди пациентов с ППн суточная доза ГК составляла 16 мг в 25% случаев [27]. К тому же при некоторых РЗ, в частности гигантоклеточном височном артериите Гортон, требуется продолжительная терапия высокими дозами ГК, однако частота ППн среди этих больных остается крайне низкой [23]. Таким образом, несмотря на то что терапия ГК может повышать частоту ППн в некоторых популяциях, сам факт применения этих препаратов, по-видимому, не определяет полностью риск развития данной инфекции.

Хорошо известна способность цитостатических препаратов, в т. ч. применяемых в ревматологии, инициировать коморбидные инфекции. В частности, у больных ГПА показана повышенная частота ППн, развивавшейся при больших кумулятивных дозах циклофосфамида (ЦФ) [24]. В другом исследовании на аналогичной категории больных пациенты с ППн также получали более высокие кумулятивные дозы ЦФ, однако это обстоятельство не было зафиксировано в качестве значимого фактора риска [14]. В ретроспективном исследовании японских авторов применение цитотоксиков как группы в целом в течение первых двух недель от начала ГК-терапии значимо ($p = 0,011$) повышало риск ППн, однако различий между отдельными препаратами (ЦФ, метотрексат, азатиоприн) не выявлено [15].

M. Demoruelle и соавт. полагают, что крайне низкая частота ППн (или отсутствие таковой) у больных с системными РЗ, получающих ЦФ без ГК, ставят под сомнение данный препарат в качестве определенного фактора риска рассматриваемой инфекции [25]. Отмечено разви-

тие ППн при лечении генно-инженерными биологическими препаратами [26, 27]. По мнению R. Wolfe и соавт., на сегодняшний день недостаточно доказательств для того, чтобы назначать профилактику ППн, принимая во внимание лечение только каким-то конкретным препаратом [28].

ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Летальность, ассоциированная с ППн у больных системными РЗ, характеризуется как высокая, особенно при сопоставлении с ВИЧ-инфицированными. По данным разных авторов, показатели летальности колеблются от 9 до 85%, варьируя в зависимости от популяции больных [9, 29]. Однако определить истинную причину нарастающей летальности (т.н. атрибутивную летальность) представляется затруднительным во многом вследствие патофизиологического полиморфизма фонового РЗ и разнообразия иммуносупрессивной терапии. Интерпретацию показателей летальности при ППн еще более осложняет высокая частота иных коморбидных оппортунистических инфекций, включая цитомегаловирус, *Aspergillus spp.* и *Candida spp.* Так, в часто цитируемой работе сообщают о 32%-ной летальности от ППн среди больных системными РЗ. Однако из 11 летальных исходов истинная связь с ППн установлена лишь в 3 случаях, прочими оппортунистическими вирусными инфекциями – в 4, грамотрицательными палочковидными бактериями – в 3, неинфекционными причинами – в 1 [30]. Также высокая доля ко-инфекций при летальных исходах от ППн отмечена J. Li и соавт. [9]. Среди прочих факторов риска летального исхода при ППн называют пожилую возраст, мужской пол, сниженное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, необходимость механической вентиляции легких, снижение содержания сывороточного альбумина [3, 12]. В целом каких-либо определенных факторов риска летальности, ассоциированной с ППн, у больных системными РЗ не установлено. По всей вероятности, более высокая летальность от ППн при системных РЗ, по сравнению с ВИЧ-инфицированными, может быть обусловлена большим числом коморбидных заболеваний, в т.ч. иными оппортунистическими инфекциями.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ППН

Применение сульфаметоксазол-триметоприма (ко-тримоксазола) в профилактических целях у больных ВИЧ-инфекцией, а также у пациентов клиник трансплантологии и гемобластозов привело к значимому снижению частоты как самого пневмоцистоза, так и летальных исходов, обусловленных данной инфекцией. Среди пациентов с системными РЗ рандомизированные контролируемые исследования по профилактике ППн не проводили. В ретроспективной работе P. Vanopuvatt и соавт., включавшей 132 больных с воспалительными РЗ (СКВ, ДМ, болезнь Бехчета, васкулит), назначение профилактики ко-тримоксазолом привело к снижению абсолютного риска развития ППн на 7,3% [31]. Подобное снижение риска наблюдали и в других ретроспективных исследованиях [15, 19]. В то же время в популяциях больных с ВИЧ-инфекцией и без таковой про-

филактическое назначение ко-тримоксазола ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций (НР), которые могут быть серьезными и даже угрожающими жизни. НР включали тошноту, диарею, реакции гиперчувствительности (сыпь, лихорадка), повышение уровней креатинина и трансаминаз, лейкопению, редко – такие тяжелые иммуноопосредованные реакции, как синдром Стивенса – Джонсона и асептический менингит. Среди больных с системными РЗ частота НР при профилактическом применении ко-тримоксазола составляла 8,5–20% [31, 32]. Абсолютное большинство НР у этих пациентов претерпевало полное обратное развитие после отмены препарата. Подчеркивается, что при назначении ко-тримоксазола пациентам с РЗ, принимающим метотрексат, могут наблюдаться цитопенические реакции, вплоть до выраженной супрессии костного мозга, поскольку оба этих препарата ингибируют дигидрофолатредуктазу [33].

При непереносимости ко-тримоксазола альтернативой для профилактики ППн могут служить дапсон, пентамидин, атоваквон, примахин в сочетании с клиндамицином, но эффективность и переносимость этих препаратов у больных РЗ не изучена.

ПРОФИЛАКТИКА ППН ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ РЗ

Васкулиты

Среди всех РЗ наиболее надежные данные в поддержку необходимости профилактики ППн получены у больных ГПА. Согласно ретроспективным исследованиям, частота ППн при ГПА составляет 60–120 случаев на 10 000 пациенто-лет [14, 29]. По данным метаанализа, включавшего 529 больных ГПА, ППн развилась в 125 случаях, из которых в 47% наблюдали летальный исход [18]. По мнению французских авторов, УП также относится к РЗ с высоким риском развития ППн (ОР 18,3 95% ДИ 4,9–63,4) [34]. Имеются отдельные сообщения о развитии ППн у больных микроскопическим полиангиитом [9, 35].

Определенные представления о пользе профилактики ППн при васкулитах дают клинические исследования. В работе французских ученых, изучавших эффективность и переносимость различных схем применения ЦФ у больных ГПА, ППн развилась у 10 (20%) из 50 больных. Учитывая высокую частоту ППн в течение первых 12 мес. лечения, в дальнейшем в протокол исследования было включено применение ко-тримоксазола с профилактической целью [24]. В исследовании RITUXVAS сопоставляли эффективность и безопасность РТМ и ЦФ в плане индукционной терапии у больных ANCA-ассоциированным васкулитом (ANCA-AB) с поражением почек. ППн не наблюдали ни в одном случае [36]. В ходе продолженной части сходного по дизайну исследования RAVE, где все пациенты (n = 197) получали профилактику ко-тримоксазолом, ППн развилась только у 1 больного, что связывают с низкой комплаентностью [37]. В исследовании L. Guillevin и соавт., включавшем 115 больных ANCA-AB, которые получали РТМ или азатиоприн в режиме поддерживающей терапии, профилактику ко-тримоксазолом назначали пациентам с количеством CD4+ < 250/мл. ППн развилась только в 1 случае [38]. Авторы

крупного обзора проанализировали инфекционные осложнения, возникавшие при лечении ANCA-AB, и пришли к заключению, что профилактика ППн в период индукционной терапии необходима всем пациентам до тех пор, пока суточная доза ГК превышает 10 мг, а количество CD4+ < 300/мл [39]. Эксперты EULAR поддерживают профилактику ППн с помощью ко-тримоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) для всех больных с ANCA-AB, получающих терапию ЦФ при отсутствии противопоказаний [40]. Фармакоэкономический анализ профилактики ко-тримоксазолом у больных ГПА продемонстрировал увеличение числа лет, скорректированных по качеству жизни (QALY), и экономию расходов более чем на 1 000 долл. [41].

По мнению R. Wolfe и J. Peacock, потребность в профилактике ППн у больных ГПА на протяжении индукционной терапии ЦФ и/или РТМ сомнений не вызывает. У больных с иными ANCA-AB необходимость профилактики следует оценивать в каждом конкретном случае, принимая во внимание суточную дозу ГК, уровень лимфопении и число CD4+ [28].

Системная красная волчанка

Большинство больных СКВ, получающие ГК в высоких дозах или цитостатические препараты, имеют повышенную восприимчивость к инфекциям. Эта проблема получила свое отражение в результатах недавнего опроса практикующих ревматологов, где 50% респондентов сообщили о назначении профилактики ко-тримоксазолом больным СКВ, получающим терапию ЦФ. Однако из 76 156 больных СКВ, получавших лечение ЦФ, диагностировано только 121 случай ППн, что составило 15,88 на 10 000 пациентов [5]. В других исследованиях получены аналогичные данные, свидетельствующие о том, что частота ППн у больных СКВ, получающих цитостатическую терапию, остается достаточно низкой. Кроме того, обращает на себя внимание повышенная встречаемость НР у больных СКВ при приеме сульфаниламидных препаратов. Так, в исследовании «случай – контроль» возникновение аллергических реакций, наиболее частой из которых была кожная сыпь, отмечали у 31% больных СКВ при приеме сульфаниламидов. Среди этих пациентов в 21% случаев наблюдали обострение основного заболевания [42]. J. Pore и соавт. констатировали значимо большую частоту НР у больных СКВ при лечении сульфаниламидами по сравнению с таковой у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (52% и 19% соответственно, $p < 0,003$) [43]. По данным ретроспективного анализа медицинской документации 312 больных с системными РЗ, получавших профилактику по поводу ППн, отмечено преобладание НР в группе больных СКВ (11%) по сравнению с пациентами, страдавшими различными заболеваниями легких (2,67%). При этом позитивность по антителам к рибонуклеопротеиду расценена как значимый фактор риска НР (ОШ 5,8 95% ДИ 1,5–24,9, $p = 0,01$) [44].

Учитывая низкую встречаемость ППн у больных СКВ, даже получающих терапию цитостатиками, имеется недостаточно доказательств в пользу всеобщего применения ко-тримоксазола в качестве превентивного средства с

учетом высокой частоты НР со стороны последнего при данной патологии.

Воспалительные миопатии

При воспалительных миопатиях, включающих ДМ и ПМ, ППн встречается реже, чем при ГПА, но более часто, чем при СКВ. Частота ее составляет 6%, или 20 случаев на 10 000 пациенто-лет [14, 18]. Летальность от ППн в данной группе больных колеблется от 33 до 56% [9, 10, 12, 13, 18]. Подобно другим системным РЗ факторы риска летальности от пневмоцистоза при ДМ/ПМ не определены. Для этих РЗ рекомендуется индивидуальный подход при решении вопроса о профилактике ППн с учетом дозы ГК, уровня лимфопении и количества CD4+.

Воспалительные заболевания суставов

В таблице 1 представлены данные о частоте ППн среди больных с воспалительными заболеваниями суставов (в абсолютном большинстве случаев – РА).

Обращает на себя внимание выраженный диссонанс в частоте ППн в европейской и североамериканской когортах больных, с одной стороны, и в работах японских авторов – с другой. На протяжении 3-летнего проспективного наблюдения за больными, включенными во французский регистр RATIO и получавшими ИФНО- α по поводу болезни Крона и различных воспалительных заболеваний суставов (РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит), частота ППн была крайне низкой [50]. Аналогичные данные были получены в Европе и США другими исследователями [47–49, 54]. В то же время в исследованиях, выполненных в Японии, частота ППн была достаточно высокой, в связи с чем авторами предложены различные схемы профилактики данной инфекции [51–53, 55]. В дальнейшем по инициативе национального Института здоровья (США) было выполнено ретроспективное исследование с анализом базы данных всех госпитализированных пациентов с РА, проживавших в штате Калифорния в течение 10 лет. Скорректированные по полу и возрасту ежегодные показатели частот ППн у больных РА колебались от 0,6 до 4 случаев на 100 000 пациенто-лет [56]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в США J. Baddley и соавт., были получены сходные результаты. Среди 33 324 больных, получавших ИФНО- α по поводу различных воспалительных заболеваний суставов, ППн диагностирована лишь в 16 (0,05%) слу-

Таблица 1. Частота ППн при воспалительных заболеваниях суставов [45, в модификации]

Страна, период времени	Длит. катамнеза (пациенто-лет)	Частота ППн (на 1000 пациенто-лет)	Библиография
Сев. Америка, 1999–2010	17712	< 0,01	[46]
США, 1998–2007	28493	0,56	[47]
Великобритания, 2001–2005	9868	0	[48]
США, 2001–2006	15047	0,14	[49]
Франция, 2004–2007	57711	0,087	[50]
Япония 2003–2004	2500	8,8	[51]
Япония, 2005–2006	3272	4,6	[52]
Япония, 2003–2008	582	5	[53]
США, 2000–2005	1765	0,07	[54]

чаях. При этом встречаемость ППн у больных РА, получавших ИФНО- α , не отличалась от таковой среди пациентов, находившихся на лечении БПВП – 0,056 и 0,051 на 10 000 пациенто-лет соответственно [47]. По данным крупного метаанализа, включавшего более 30 000 больных РА, ППн имела место в 8 случаях, при этом не выявлено значимой ассоциации ее развития с применением ГИБП [57].

Таким образом, в настоящее время большинством экспертов не поддерживается необходимость рутинного назначения профилактики ППн у всех больных РА и другими воспалительными заболеваниями суставов, в т. ч. при лечении ГИБП.

Системная склеродермия

В литературе имеется очень мало данных о роли профилактики ППн при системной склеродермии (ССД). В одной серии наблюдений частота ППн у больных ССД составила 8 случаев на 10 000 госпитализаций в год [3]. В другом исследовании, включавшем 117 больных ССД, на протяжении всего катамнестического периода, составившего 310 пациенто-лет, случаев ППн не наблюдали [58]. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании (Scleroderma Lung Study) о частоте ППн не сообщалось [59].

РЕКОМЕНДАЦИИ

Принимая во внимание, что лимфопения, низкое содержание CD4⁺-лимфоцитов и иммуносупрессия вносят свой вклад в развитие инфекционных осложнений, рядом авторов были представлены рекомендации по профилактике ППн с учетом вышеназванных факторов. Так, E. Sowden и соавт. предложили руководствоваться количеством CD4⁺-клеток спустя 1 месяц иммуносупрессивной терапии у больных, удовлетворяющих следующим критериям: 1) суточная доза ГК > 15 мг в преднизолоновом эквиваленте; 2) длительность ГК-терапии более 3

мес.; 3) лимфопения <600 клеток/мл. Профилактика рекомендуется при количестве CD4⁺ < 200/мл, если больной относится к одной из групп риска, в которой ежегодная частота ППн превышает 9% [8]. Y. Zhang и соавт. рекомендуют назначать профилактику ППн всем больным системными РЗ, получающим иммуносупрессивную терапию или таковой с ППн в анамнезе [35]. M. Demoguelle и соавт. предлагают назначать профилактику ППн больным системными РЗ при наличии 2 или более факторов из следующих: 1) применение ГК в дозе ≥ 20 мг/сут более 4 недель; 2) применение ≥ 2 болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов; 3) число лимфоцитов ≤ 350 клеток/мл или наличие фонового паренхиматозного заболевания легких [25].

Недавно R. Wolfe и J. Peacock предложили свой вариант рекомендаций по профилактике ППн, осуществляемой в зависимости от конкретного РЗ, дозы ГК и сопутствующих факторов (табл. 2) [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ППн представляет собой серьезное осложнение со значимой летальностью у больных РЗ. Однако большинство информации по этой проблеме составляют описания случаев и ретроспективные исследования. С учетом неоднозначных данных о рисках, касающихся конкретных РЗ или определенной иммуносупрессивной терапии, имеющих высокую прогностическую значимость в отношении развития пневмоцистной инфекции, а также принимая во внимание отсутствие точных лабораторных тестов, которые можно было бы включить в прогностический алгоритм для определения вероятности этой инфекции, создание всеобъемлющего, основанного на доказательных принципах руководства по профилактике ППн в ревматологии в настоящее время не представляется возможным. Проведение рандомизированных клинических исследований для получения информации о принятии решений и оценки качества профилактики ППн маловероятно, поскольку такие работы потребуют очень большого количества пациентов и достаточно длительных сроков наблюдения за ними. Более того, низкая частота ППн среди больных РЗ в США и Европе свидетельствует о том, что всеобщая рутинная профилактика данной инфекции не оправдана, а широкое применение с этой целью ко-тримоксазола может склонить соотношение риск/польза в сторону первого.

Отсутствие доказательных данных и, как следствие, согласованного руководства затрудняет эффективное внедрение профилактики ППн в клиническую практику у больных РЗ. Определенными ориентирами для практических врачей могут служить упоминавшиеся выше алгоритмы профилактики ППн. Однако эти алгоритмы, несомненно, небесспорны, они требуют обсуждения и подлежат дальнейшей доработке (или переработке) по мере накопления новых данных в области профилактики ППн у больных РЗ. В современном мире постоянно нарастающего количества доказательств иногда мы должны полагаться на медицину как искусство до тех пор, пока эти доказательства не станут очевидными [28].

Таблица 2. Рекомендации по профилактике ППн у больных системными РЗ [28, в модификации]

Заболевание	Профилактика	Кому	Особые факторы
ГПА	Да	Все больные в период индукционной терапии	Нет
СКВ	Условно ¹	Высокие дозы ГК	Лимфопения ² Низкое количество CD4 ⁺ ³ Иммуносупрессивные схемы терапии
ПМ/ДМ	Условно ¹	Высокие дозы ГК	Лимфопения ² Низкое количество CD4 ⁺ ⁴ Тяжелые формы болезни
УП, ANCA-AB	Условно ¹	Индукционная терапия и/или высокие дозы ГК	Лимфопения ² Низкое количество CD4 ⁺ ⁴
РА	Нет	-	-
ГКА	Нет	-	-
ССД	Нет	-	-

¹ Рекомендация «условно» означает, что существует недостаточно доказательств для широкого применения, поэтому вопрос о профилактике решается в индивидуальном порядке, принимая во внимание вышеуказанные особые факторы. – ² При содержании лимфоцитов <500 клеток/мл. – ³ При содержании CD4⁺ <350 клеток/мл. – ⁴ При содержании CD4⁺ <200 клеток/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 31 с.
2. Centers for Disease Control and Prevention: Pneumocystis pneumonia. Данные на сайте www.cdc.gov/fungal/diseases/pneumocystispneumonia (2014). Дата обращения: 4 сентября 2017 г.
3. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(4): 780–9.
4. Cettomai D, Gelber AC, Christopher-Stine L. A survey of rheumatologists' practice for prescribing pneumocystis prophylaxis. *J Rheumatol*, 2010, 37(4): 792–9.
5. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, et al. Prophylactic antibiotic usage for pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologist and the review of literature. *J Clin Rheumatol*, 2008, 14: 267–72.
6. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(9): 1052–9.
7. Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зимица В.Н., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. 2-е изд., испр. доп. М., 2014. 75 с.
8. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis*, 2004, 4: 42. doi: 10.1186/1471-2334-4-42.
9. Li J, Huang XM, Fang WG, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol*, 2006, 12(3): 114–7.
10. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(2): 155–65.
11. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, et al. Risk factors for pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1996, 23(7): 1186–8.
12. Chen M, Tian X, Qin F, et al. Pneumocystis pneumonia in patients with autoimmune disease: a retrospective study focused on clinical characteristics and prognostic factors related to death. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0139144. doi: 10.1371/journal.pone.0139144.
13. Teichtahl AJ, Morrisroe K, Ciciriello S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in connective tissue diseases: comparison with other immunocompromised patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45: 86–90.
14. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, et al. Factors associated with pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54: 991–4.
15. Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, et al. Prediction of and prophylaxis against pneumocystis pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy. *Mod Rheumatol*, 2005, 15: 91–6.
16. Porges AJ, Beattie SL, et al. Patients with systemic lupus erythematosus at risk for pneumocystis carinii pneumonia. *J Rheumatol*, 1992, 19: 1191–4.
17. Mansharamani NG, Balachandran D, et al. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest*, 2000, 118(3): 712–20.
18. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol*, 2007, 26: 663–70.
19. Okada J, Kadoya A, Rana M, et al. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *Kansenshogaku Zasshi*, 1999, 73(11): 1123–9.
20. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(4): 671–673.
21. Park JW, Curtis JR, Moon J, et al. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*, 2017, published online November 1.
22. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*, 1996, 71(1): 5–13.
23. Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. Pneumocystis jirovecii pneumonia in giant cell arteritis: a case series. *Arthritis Care Res*, 2011, 63(5): 761–5.
24. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(12): 2187–98.
25. Demoruelle MK, Kahr A, Verilhat K, et al. Recent-onset systemic lupus erythematosus complicated by acute respiratory failure. *Arthritis Care Res*, 2013, 65(2): 314–23.
26. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci*, 2007 Jun, 52(6): 1481–4.
27. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, et al. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2008, 47(8): 1256–7.
28. Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are at Risk and How Can PCP Be Prevented? *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(6): 35. doi: 10.1007/s11926-017-0664-6.
29. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151: 795–9.
30. Godeau B, Coutant-Perronne V, Huong DLT, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol*, 1994, 21(2): 246–51.
31. Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, et al. Primary prophylaxis for pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41: 497–502.
32. Zycinska K, Warydn KA, Zielonka TM, et al. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*, 2009, 14: 265–7.
33. Bourre-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*, 2010, 37(7): 1416–21.
34. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al. Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med*, 2014, 127(12): 1242.e11–7.
35. Zhang Y, Zheng Y. Pneumocystis jirovecii pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases. *Rheumatol Int*, 2014, 34: 1765–71.
36. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*, 2010, 363: 211–20.
37. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 417–27.
38. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1771–80.
39. Kronbicher A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(3): 346–68.
40. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 1583–94.
41. Chung JB, Armstrong K, Schwartz S, et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(8): 1841–8.
42. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*, 1992, 19(2): 265–9.
43. Pope J, Jerome D, Fenlon D, et al. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2003, 30: 480–4.
44. Maezawa R, Kurasawa K, Arai S, et al. Positivity for anti-RNP antibody is a risk factor for adverse effects caused by trimethoprim-sulfamethoxazole, a prophylactic agent for P. jirovecii pneumonia, in patients with connective tissue diseases. *Mod Rheumatol*, 2013, 23: 62–70.
45. Grubbs JA, Baddley JW. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving tumor-necrosis-factor-inhibitor therapy: implications for chemoprophylaxis. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(10): 445. doi: 10.1007/s11926-014-0445-4.
46. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(9): 1409–22.
47. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAFETY Assessment of Biologic Therapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis*, 2014 Nov, 73(11): 1942–8.
48. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(8): 2368–76.
49. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*, 2010 Feb, 69(2): 380–6.
50. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(4): 616–23.
51. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(2): 189–94.
52. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol*, 2009, 36(5): 898–906.
53. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-term Safety. *J Rheumatol*, 2011, 38(7): 1258–64.
54. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(5): 1384–9.
55. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Rheumatoid Arthritis Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2015, 9(Suppl 1): 29–40.
56. Louie GH, Wang Z, Ward MM. Trends in hospitalizations for Pneumocystis jirovecii pneumonia among patients with rheumatoid arthritis in the US: 1996–2007. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(12): 3826–7.
57. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(12): 1649–57.
58. Foocharoen C, Siriphannon Y, Mahakkanukrauh A, et al. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(3): 277–83.
59. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 2006, 354(25): 2655–66.

УРАТСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОДАГРЫ:

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Ключевым медикаментозным методом лечения подагры является уратснижающая терапия, назначение которой в клинической практике сопряжено с высокой вероятностью ошибок из-за незнания показаний к ней, принципов выбора и правил назначения конкретных препаратов. В статье обсуждены показания к уратснижающей терапии у пациентов с подагрой, цели такой терапии, приведены данные о доступных в РФ уратснижающих препаратах (аллопуринол, фебуксостат).

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат.

M.S. ELISEEV, PhD in medicine, Nasonova Research Institute of Rheumatology B.A. Moscow

URATE-LOWERING THERAPY OF GOAT: BASIC PRINCIPLES AND REAL OPPORTUNITIES

Urate-lowering therapy is the key pharmaceutical method of treating gout, which appointment in clinical practice is associated with a high probability of errors due to ignorance of the indications for it, the principles of choice and the rules for prescribing specific drugs. The article discusses indications for urate-lowering therapy in patients with gout, the objectives of such therapy, and provides data on the urate-lowering drugs available in the Russian Federation (allopurinol, febuxostat).

Keywords: gout, uric acid, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat.

Подагра – хроническое тофусное заболевание, единственным на настоящий момент причинным фактором которого является стойкая, обусловленная внешнесредовыми и/или генетическими факторами гиперурикемия, результатом которой может быть формирование в различных тканях кристаллов моноурата натрия, индуцирующих воспаление [1].

Проявления этого воспаления весьма разнообразны. На протяжении многих столетий считающийся парадигмой подагры острый приступ артрита – с сегодняшних позиций всего лишь высокочувствительный клинический маркер заболевания, т. к. формирование кристаллов уратов и связанное с ними хроническое воспаление в большей степени характеризует патологический процесс, постепенно приводящий к формированию тофусов различной локализации, деструкции костной ткани, внесуставным проявлениям (микрористаллическое воспаление при подагре может быть значимым фактором в развитии атеросклероза, почечной патологии, сахарного диабета, простатита и др.), т. к. доказано, что воспаление не прекращается даже во время мнимого благополучия – в т. н. межприступный период, когда объективный осмотр не выявляет признаков артрита, а пациент не предъявляет жалоб [2]. При этом у пациентов с подагрой существует доказанная прямая корреляция между уровнем урикемии (сывороточным уровнем мочевой кислоты (МК)) и частотой приступов артрита и обратная – с продолжительностью межприступного периода; чем ниже сывороточный уровень МК, тем реже пациенты с подагрой обращаются за медицинской помощью, а назначение препаратов, снижающих уровень МК в крови при длительном применении, способно многократно снизить вероятность приступа артрита [3]. На настоящий момент основным патогенетически обоснованным лечением подагры является т. н. уратснижающая терапия, направленная на предотвращение формирования кристаллов уратов и стимулирование растворения

уже имеющихся, что особенно актуально у пациентов с хронической тофусной подагрой [4]. И именно подобная терапия способна полностью изменить течение и прогноз заболевания: контроль над подагрой, заключающийся в отсутствии приступов артрита при стойком поддержании необходимого сывороточного уровня МК, вполне реален у большинства пациентов.

К сожалению, этот постулат далеко не всегда реализуем на практике. Помимо того, что в некоторых случаях проведение адекватной уратснижающей терапии не всегда возможно, не редко она либо не назначается вовсе, либо сопряжена с серьезными ошибками, среди которых незнание показаний и противопоказаний как для подобной терапии в целом, так и для отдельных препаратов, схем лечения, целей терапии, способов оценки эффективности, неверие в результативность лечения и т. д. [5]. В этом отношении весьма показательны результаты исследования, проведенного в Великобритании, показавшие, что только около половины пациентов, которым должна быть назначена уратснижающая терапия, ее получают, причем этот процент не снижается при длительном течении подагры. Например, вероятность назначения пациентам с подагрой уратснижающих препаратов при наличии показаний к их применению спустя пять или даже десять лет от момента установления диагноза меньше, чем была исходно (в первые годы болезни), и меньше 50%. И если общее число пациентов, получающих уратснижающую терапию, и увеличивалось с течением времени, то преимущественно за счет тех, у которых исходно не было показаний к медикаментозной коррекции гиперурикемии, а в дальнейшем они появились (в этой связи следует говорить о высокой вероятности ошибок проводимой терапии, в частности, о рецидивировании артритов, формировании тофусов и т.д., т. е. появлении абсолютных показаний к такой терапии даже у пациентов, которым она, по мнению авторов, была исходно назначена преждевременно) [6].

Ниже будут рассмотрены основные принципы уратснижающей терапии и обсуждены доступные в РФ уратснижающие препараты, рекомендуемые для лечения подагры.

ПОКАЗАНИЯ К УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

На протяжении последних двух десятилетий наблюдается тенденция к постепенному расширению показаний к лекарственной терапии подагры. В настоящий момент наиболее «строгими» в этом отношении являются модифицированные в 2016 г. рекомендации Европейской антиревматической лиги, Британского общества ревматологов, опубликованные в 2007 г., также ожидающие обновления, и клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России, изданные в 2017 г. [4, 7, 8].

На настоящий момент основным патогенетически обоснованным лечением подагры является т. н. уратснижающая терапия, направленная на предотвращение формирования кристаллов уратов и стимулирование растворения уже имеющихся, что особенно актуально у пациентов с хронической тофусной подагрой

Если аккумулировать исходя из указанных рекомендаций, то проведение уратснижающей терапии показано:

- всем пациентам с подагрой, протекающей с рецидивами приступов артрита.

Иными словами, если у пациента уровень МК в сыворотке не снижается до целевого уровня без применения лекарственных препаратов и вслед за первым в жизни приступом острого артрита возникают рецидивы, при этом достаточно всего одного повторного приступа в течение года от предыдущего приступа, не обязательно должно быть непрерывная череда обострений артрита.

- всем пациентам с хроническим артритом.

То есть когда артрит можно характеризовать как стойкий, независимо от давности начала заболевания. В некоторых случаях (менее 1%) подобное агрессивное течение заболевания происходит уже в дебюте, при этом могут последовательно или сразу вовлекаться несколько суставов.

- всем пациентам с наличием тофусов, подагрической артропатией.

Как и в случае хронического артрита, хотя и крайне редко, формирование тофусов происходит очень быстро и может даже предшествовать первому приступу. Чаще это встречается у пациентов с подагрой, находящихся на гемодиализе, при тяжелой почечной недостаточности, в случае длительного приема глюкокортикоидов (например, после аллотрансплантации органов). Следует знать, что тофусы могут иметь различную локализацию и определяться не только при визуальном осмотре, но и исключительно при помощи инструментальных методов (лучевой диагностики). Метод и локализация не имеют значения, и уратснижающая терапия должна быть инициирована

независимо от локализации и способа их обнаружения.

- пациентам с высоким сывороточным уровнем МК (>480 мкмоль/л).

Вероятность достижения целевого уровня МК путем применения немедикаментозных методов при этом невелика, а рецидивов артрита, напротив, высока, что также косвенно подтверждают данные цитируемого выше исследования С.Ф. Куо с соавт. [6].

Сразу после первого приступа артрита уратснижающую терапию следует инициировать:

- пациентам с дебютом подагры в возрасте менее 40 лет

В молодом возрасте подагра протекает тяжелее, склонна к быстрому прогрессированию, поражению органов-мишеней.

- при наличии почечной патологии.

Наличие уратного нефролитиаза следует рассматривать как прямое показание к уратснижающей терапии, и независимо от наличия камней гиперурикемия может быть фактором, ускоряющим прогрессию почечной недостаточности, тогда как проведение уратснижающей терапии может ее замедлить [9].

- других коморбидных заболеваний (артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС)) [4].

Подагра является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, как общей, так и связанной с ними [10]. Применение ингибиторов ксантиноксидазы, по некоторым данным, может способствовать уменьшению этих рисков, снижать уровни АД при АГ, улучшать прогноз у пациентов с СН, течение ИБС [11, 12].

Проведение уратснижающей терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности нефармакологических методов лечения.

К последним, официально рекомендуемым, относятся диетотерапия и физические упражнения. Основные принципы диетотерапии на протяжении многих столетий остаются неизменными. Не допускается обжорство, строго лимитируется прием алкоголя, богатых пуринами продуктов питания, прежде всего мяса и морепродуктов, содержащих фруктозу напитков; поощряется потребление обезжиренных молочных продуктов.

Вероятность достижения целевого уровня МК в крови при этом существует, но невелика. Например, из 160 пациентов с подагрой, длительно наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, соблюдали основные принципы диетотерапии чуть менее половины – 76 (47%), часть из них воздерживалась от приема уратснижающих препаратов, хотя они были рекомендованы. Таких пациентов оказалось 19, и ни один из них не достиг целевого уровня МК в крови, хотя сывороточный уровень МК у них стал ниже исходного [13]. Сомнительно, что альтернативой лекарственной терапии подагры могут стать и иные, немедикаментозные методы, хотя нередко выбор пациентов падает именно на альтернативные способы лечения. По данным Е.С. Чап с соавт., почти четверть (66 из 276 (24%)) пациентов с подагрой прибегают именно к

таковым, среди которых, помимо пищевых добавок, средств растительного происхождения, мазей, гомеопатии, поливитаминных, витамин-С- и витамин-Е-содержащих препаратов, массажа, тепловых процедур, встречались и довольно экзотические, по крайней мере применительно к подагре: ароматерапия, акупунктура, аюрведа и даже духовное целительство [14]. Как оказалось, использование подобных методов не приводило ни к лучшему, в сравнении с пациентами, их не применявшими, эффекту в отношении сывороточного уровня МК, ни к снижению частоты приступов артрита и не влияло на показатели качества жизни; при этом прямые затраты на лечение пятикратно увеличивались.

Препаратами первой линии терапии подагры и наиболее давно используемыми являются ингибиторы ксантиноксидазы, что отражено во всех клинических рекомендациях

Таким образом, показания к проведению уратснижающей терапии имеет подавляющее большинство пациентов с подагрой уже в первые год-два от дебюта болезни, многие пациенты – сразу после первого приступа артрита, а диетотерапия или альтернативные методы не могут служить заменой лекарственным препаратам. Тем не менее данная терапия перед назначением должна быть подробно обсуждена с каждым пациентом.

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ НАЧАЛА УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В случае если у пациента имеются показания к уратснижающей терапии, первый вопрос, на который предстоит ответить, это когда следует ее начинать. Вплоть до последнего времени считалось, что инициировать терапию целесообразно не ранее чем спустя две недели после купирования приступа артрита, т. к. предполагается, что вероятность рецидива в данном случае снижается, хотя мнение это и не было подкреплено данными серьезных исследований [15]. Последний анализ имеющихся литературных данных показал, что инициирование уратснижающей терапии во время острого приступа артрита при подагре не увеличивает интенсивность боли и не способствуют прекращению терапии [16]. Требуются более масштабные исследования, чтобы подтвердить это утверждение. С другой стороны, не подлежит сомнению, что после назначения любой уратснижающей терапии, независимо от препарата и механизма действия, в результате быстрых изменений сывороточного уровня МК риск приступа артрита резко возрастает, превышая исходный [17]. Несмотря на это, частые обострения артрита нельзя рассматривать как предиктор хорошего ответа на терапию в последующем. Интересно, что данный феномен наблюдается чаще у пациентов с низкой приверженностью к лечению [18]. Избежать частых обострений артрита при назначении уратснижающей терапии возможно путем параллельного приема низких доз колхицина

(0,5(0,6)–1(1,2) мг/сут) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [4, 8]. При наличии противопоказаний к их приему возможно применение низких доз глюкокортикоидов (не более 10 мг/сут) [19]. Рекомендуемая длительность такого профилактического лечения определяется индивидуально (как правило, это 6-месячный курс терапии), при быстром достижении целевого уровня МК в крови, у пациентов с нетяжелой подагрой этот срок может быть сокращен (решение принимается лечащим врачом). Назначаться профилактическая противовоспалительная терапия должна только с согласия пациента, выбор препарата основывается на анализе потенциальных рисков, связанных с приемом конкретного препарата [4, 8, 19].

ЦЕЛИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Независимо от выбора препарата, основной целью лечения является стойкое снижение сывороточного уровня МК до значений, при которых возможность образования кристаллов уратов сведена к минимуму. Целевым для всех без исключения пациентов с подагрой признан уровень <360 мкмоль/л (6 мг/дл). В том случае, если у пациента наличествуют тофусы (вне зависимости от локализации), подагрическая артропатия или частые приступы артрита, для обеспечения максимальной скорости рассасывания имеющихся депозитов МК целевым следует считать сывороточный уровень <300 мкмоль/л (5 мг/дл). Впоследствии, при полном растворении их, цель может быть изменена в большую сторону (<360 мкмоль/л (6 мг/дл)). Этот уровень МК следует поддерживать у пациента в течение всей жизни. Подобная тактика предлагается рекомендациями Американской коллегии ревматологов, обновленными рекомендациями Европейской антиревматической лиги и клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России [4, 8, 19]. Британское общество ревматологов в качестве мишени предлагает поддержание более низкого сывороточного уровня (МК <300 мкмоль/л (5 мг/дл)) у всех пациентов [7].

АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

На сегодняшний день можно констатировать наличие по крайней мере четырех точек приложения уратснижающих препаратов. Это ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурики, препараты уриказы и находящиеся на стадии клинических исследований ингибиторы пуриин-нуклеозидфосфорилазы (рис.).

Препаратами первой линии терапии и наиболее давно используемыми являются ингибиторы ксантиноксидазы, что отражено во всех вышеперечисленных клинических рекомендациях. Из трех препаратов, одобренных для применения у пациентов с подагрой, в РФ зарегистрированы два – аллопуринол и фебуксостат (третий, топилоксостат, на сегодняшний день доступен только в Японии). Препараты с иным механизмом действия в РФ недоступны, за исключением обладающих весьма уме-

ренным урикозурическим эффектом лозартана, блокаторов кальциевых каналов и фенофибрат, применяемых, соответственно, при артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии.

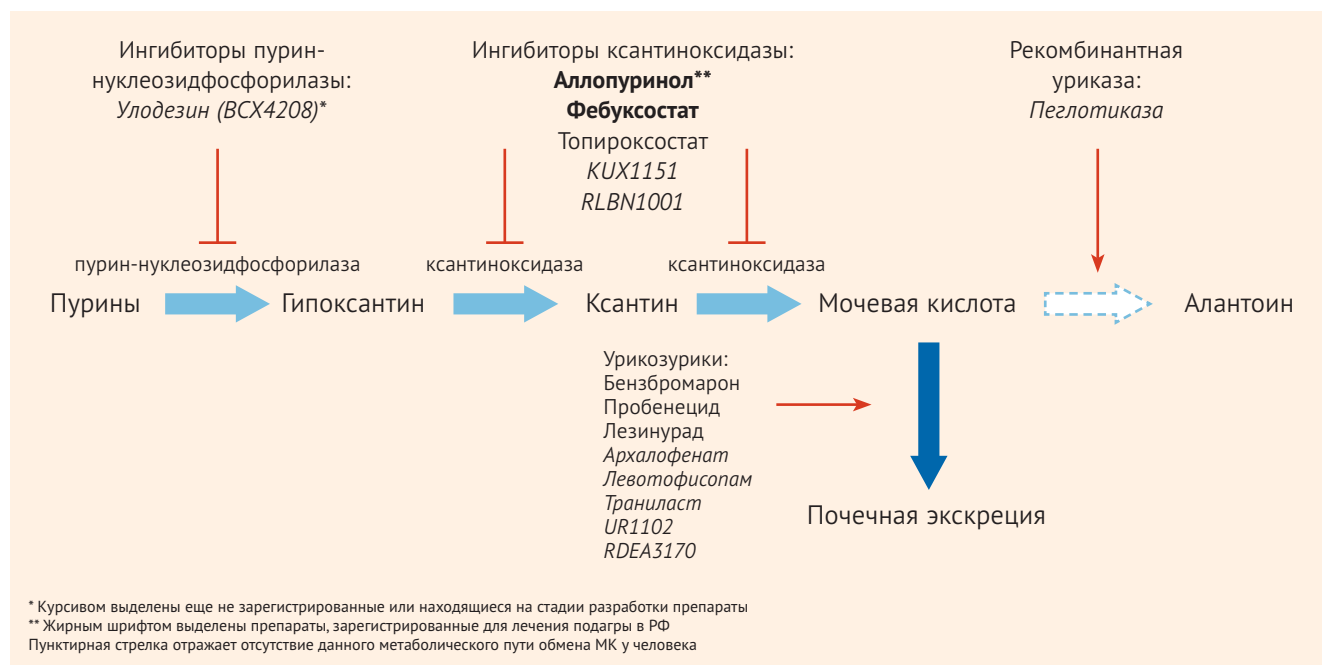
АЛЛОПУРИНОЛ

Аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы, представляет собой пиразолопиримидин и аналог гипоксантина, уратснижающий эффект которого осуществляется путем уменьшения окисления гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты. Это первый лекарственный препарат, официально зарегистрированный для лечения подагры, с 1966 г. и до настоящего времени, благодаря доказанной эффективности, доступности и низкой стоимости, являющийся препаратом первой линии уратснижающей терапии. В организме аллопуринол трансформируется в оксипуринол, так же как и аллопуринол, ингибирующий ксантиноксидазу, хотя и в меньшей степени. В неизмененном виде выводится менее трети аллопуринола (20% – с калом, 10% – путем почечной экскреции), остальное количество экскретируется через почки в виде оксипуринола. Начальная доза 50–100 мг/сут с последующим медленным (каждые 2–4 недели) титрованием до достижения целевого уровня МК [4, 8, 19]. Максимально допустимая суточная доза аллопуринола – 900 мг (в США – 800 мг) [7, 19]. Благодаря длительному периоду полувыведения оксипуринола (приблизительно 15 ч), эффективное ингибирование ксантиноксидазы поддерживается 24 ч и вся суточная доза препарата может приниматься одновременно.

К сожалению, целевой уровень МК при приеме аллопуринола достигается не всегда. Среди возможных при-

чин – низкая приверженность к терапии, использование недостаточной дозы препарата, неэффективность максимально допустимой дозы [20]. Основная причина, по которой назначение высоких доз аллопуринола при даже незначительном снижении функции почек считается опасной, – относительно частое развитие тяжелых аллергических реакций, прежде всего синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)), в случае аллопуринола – синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, наиболее тяжело протекающего именно при назначении данного препарата. Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу обычно возникает в первые восемь недель после начала терапии, а факторы риска, помимо ассоциации с носительством галотипа HLA-B*5801, включают более высокие стартовые дозы, совместный прием тиазидных диуретиков и хроническую болезнь почек (ХБП), что служит основанием для расчета максимально допустимой дозы препарата в зависимости от показателей почечной функции и необходимости титровать дозу [21, 22]. С другой стороны, данные последнего рандомизированного исследования демонстрируют, что дальнейшее титрование дозы аллопуринола сверх лимитированной в соответствии с уровнем креатинина не приводит к увеличению риска нежелательных явлений, а вероятность достижения целевого уровня МК в крови возрастает до 69% [23]. При этом риск развития синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, по некоторым данным, в большей степени зависит от его стартовой дозы и не ассоциируется с превышением суточной дозы, рассчитанной в зависимости от сывороточного уровня креатинина [24]. Тем не менее назначение высоких доз препарата при сниженной функции

Рисунок. Схема образования мочевой кислоты и точки приложения действия уратснижающих препаратов



почек в настоящее время не рекомендуется, учитывая высокую летальность при развитии синдрома гиперчувствительности, превышающую 25% [4, 8]. Решение вопроса о возможности внедрения в практику оптимальных схем назначения высоких доз аллопуринола пациентам при подагре с почечной недостаточностью следует отложить до получения новых данных о безопасности такой терапии.

ФЕБУКСОСТАТ

Молекулярная структура и фармакокинетические свойства другого ингибитора ксантиноксидазы, недавно зарегистрированного для лечения подагры в РФ, глобально отличаются от таковых у аллопуринола. Это непуриновый (является производным 2-арилтиазола), селективный в отношении ксантиноксидазы препарат (аллопуринол ингибирует и ряд других ферментов, например, тиопуринометилтрансферазу). Более 99% фебуксостата связывается с белками плазмы, далее он метаболизирует в печени путем конъюгации с помощью ферментной системы уридиндифосфата глюкуронозилтрансферазы и частично за счет окисления посредством ферментов семейства цитохрома P450. Препарат частично экскретируется с мочей, преимущественно в конъюгированном виде, не приводя к прогрессированию почечной недостаточности и увеличению других нежелательных явлений, что предопределяет его приоритетное использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП без корректировки дозы [4, 8, 25]. В этом отношении показательно исследование Y. Shibagaki и соавт., назначавших фебуксостат пациентам с подагрой и выраженной гиперурикемией (сывороточный уровень МК >8 мг/дл) с ХБП 3Б-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м²) [26]. Фебуксостат назначался в стартовой дозе 10 мг, и в случае недостижения целевого уровня МК доза постепенно повышалась (максимально – до 60 мг/сут). Помимо достижения целевого уровня МК в крови в 70% случаев, в т. ч. у 13 из 15 пациентов (85%) с исходным снижением СКФ <15 мл/мин/1,73 м², было зафиксировано отсутствие снижения СКФ при динамическом наблюдении, нарастание СКФ в группе с исходной СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² и незначительное уменьшение выраженности протеинурии [26]. Данные другого исследования показали, что в случае назначения фебуксостата пациентам с подагрой снижение сывороточного уровня МК на 1 мг/дл предотвращает снижение СКФ на 1,15 мг/дл, а ожидаемое, проанализированное на основании четырехлетнего наблюдения, связанное со старением снижение СКФ при отсутствии гиперурикемии сопоставимо с таковым у пациентов, получающих фебуксостат, тогда как у пациентов с нелеченой гиперурикемией скорость снижения СКФ была много большей [27]. У пациентов с асимптоматической гиперурикемией и средней СКФ 31,5 мл/мин/1,73 м² 6-месячный курс терапии фебуксостатом в дозе 40 мг способствовал увеличению СКФ в среднем более чем на 10% относительно исходного значения, в то время как при приеме плацебо снижение СКФ за тот же период времени составило 13,5% [28].

Возможности фебуксостата в отношении достижения целевого уровня МК в крови при нарушенной функции почек намного превосходят таковые у аллопуринола. Проведенный недавно I.A. Eichteld с соавт. анализ важнейших работ, сравнительно оценивавших эффективность уратснижающей терапии при наличии умеренного снижения СКФ, показал, что при назначении аллопуринола (100–200 мг/сут) возможность достичь целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л) колеблется в пределах 0–46%, а при приеме фебуксостата 80 мг/сут этот показатель варьирует от 44 до 71% [29].

Первые впечатляющие результаты, демонстрирующие высокую вероятность достижения целевого уровня МК, были получены в рамках II фазы клинических исследований препарата [31]. В исследовании приняли участие 153 пациента с подагрой и исходным сывороточным уровнем МК в крови >480 мкмоль/л (>8,0 мг/дл). Фебуксостат в суточных дозах 40 мг (n = 37), 80 мг (n = 40) и 120 мг (n = 38) сравнивали с плацебо (n = 40). Длительность наблюдения составила 28 дней. Доля пациентов, достигших целевого уровня МК в конечной точке, составила 0% при приеме плацебо, 56% при приеме 40 мг/сут фебуксостата, 76% – 80 мг/сут и 94% – 120 мг/сут. В качестве профилактики в течение первых 2 недель пациенты получали 0,6 мг колхицина 2 раза в день, после отмены которого частота приступов возрастала. Результаты свидетельствовали о хорошей переносимости и безопасности фебуксостата.

Преимущества фебуксостата по выраженности влияния на уровень урикемии у пациентов с подагрой при нормальной или незначительно сниженной функции почек были выявлены уже в первых сравнительных исследованиях, проведенных в рамках III фазы клинических испытаний препарата. В 52-недельном наблюдении 762 пациентов с подагрой с исходным уровнем МК сыворотки >480 мкмоль/л и СКФ >50 мл/мин (сывороточный уровень креатинина >133 мкмоль/л), принимавших либо 300 мг аллопуринола, либо 80 или 120 мг фебуксостата ежедневно, смогли достичь стойкого сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л (соответствовать указанному критерию должны были три последних определения) только 21% пациентов, принимавших аллопуринол, уже 53% – фебуксостат в дозе 80 мг/сут и 62% – 120 мг/сут [30]. У 156 исследуемых с исходным наличием подкожных тофусов уменьшение их размеров наблюдалось в 83% случаев в группе получавших фебуксостат 80 мг/сут, у 66% при дозе фебуксостата 120 мг/сут и 50% в группе аллопуринола.

Идентичные результаты были получены при сравнении эффективности фиксированных доз аллопуринола (300 мг/сут) и фебуксостата, принимаемого в дозах 80, 120 и 240 мг/сут пациентами с нормальной почечной функцией: целевой уровень МК был достигнут, соответственно, в 22, 48, 65 и 69% случаев [32]. Данная выгода объясняется способностью фебуксостата ингибировать обе формы ксантиноксидазы: восстановленную (Mo IV) и окисленную (Mo VI), в отличие от аллопуринола, который связывается только с восстановленной формой энзима, – и высокой аффинностью связей с ним, препятствуя тем самым его реактивации [33].

Аденурик®

фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



< 360
мкмоль/л

Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

- ✱ Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- ✱ Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- ✱ Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.

2. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]

3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.

4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозирования 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой** - головная боль; приступы подагры*; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016. RU_ADE-01-2017. Одобрено 04.2017.

Фебуксостат используется в двух дозировках: 80 и 120 мг/сут, титрование дозы не обязательно, что уменьшает время, необходимое для подбора оптимальной дозы. Вся суточная доза препарата назначается на один прием, пища не влияет на всасывание и метаболизм. В пожилом и старческом возрасте препарат может использоваться также без коррекции дозы.

Помимо безопасного применения при почечной недостаточности, для фебуксостата характерен и хороший профиль безопасности в целом, в т. ч. за счет низкой, в сравнении с аллопуринолом, вероятности развития тяжелых кожных реакций [34, 35].

Не вызывает сомнений, что появление данного препарата может серьезно увеличить результативность урат-снижающей терапии подагры и существенно расширяет ее возможности.

В случае неэффективности монотерапии ингибиторами ксантиноксидазы их можно комбинировать с урикозуриками, частота применения которых не превышает нескольких процентов от общего числа пациентов с подагрой. При наличии противопоказаний к ингибиторам ксантиноксидазы, их плохой переносимости назначение урикозуриков представляется безальтернативным. Помимо медицинских противопоказаний, их назначение лимитируется отсутствием зарегистрированных препаратов во многих странах, в т. ч. в РФ.

Пеглотиказа, препарат пегуриказы, одобренный к применению в некоторых странах как «терапия отчаяния», крайне дорога, эффективность ее не превышает таковую для других уратснижающих препаратов, при этом инъекции препарата сопряжены с высоким риском посттрансфузионных реакций [4, 19].



ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практич. ревматол.*, 2004; 1: 5-7.
- Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *РМЖ*, 2015, 23(7): 410-414.
- Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(3): 321-5.
- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*, 2016, 0: 1-14.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 1765-1770.
- Kuo CF, Grainger MJ, Mallen C et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA*, 2014, 312(24): 2684-6.
- Jordan KM, Cameron JS, Snaith M et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46: 1372-4.
- Елисеев М.С. Подагра. Ревматология. Клинические российские рекомендации. М.: Геотар, 2017: 253-264.
- Bose B, Badve SV, Hiremath SS et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29: 406-413.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD et al. Long-term cardiovascular mortality among middle aged men with gout. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 1104-1110.
- Higgins P, Dawson J, Lees KR et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30: 217-226.
- Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15: 435-442.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*, 2015, 87(5): 10-15.
- Chan EC, House ME, Petrie KJ et al. Complementary and alternative medicine use in patients with gout. The longitudinal observational study. *J Clin Rheumatol*, 2013, 20: 16-20.
- Neogi T. Clinical practice. *Gout. N. Engl. J. Med.*, 2011, 364: 443-52.
- Eminaga F, Le-Carratt, Jones A, Abhishek A. Does the initiation of urate-lowering treatment during an acute gout attack prolong the current episode and precipitate recurrent attacks: a systematic literature review. *Rheumatol Int*, 2016, 36: 1747-52.
- Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, Yang W, Brewer KK, Bakst AW. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data. *J. Clin. Rheumatol.*, 2006, 12(2): 61-65.
- Silva L, Miguel ED, Peiteado D et al. Compliance in gout patients. *Acta Reumatol. Port.*, 2010, 35(5): 466-74.
- Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64: 1431-1446.
- Stamp L, Merriman T, Barclay M et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of 'inadequate response' to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44: 170-174.
- Ryu H, Song R, Kim H et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53: 211-216.
- Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheum*, 2016, 12: 235-42.
- Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*, 2017, 0: 1-7.
- Stamp L, Taylor W, Jones P et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 2529-2536.
- Swan S, Khosravan R, Mauer MD et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthr Rheum*, 2003, 48(Suppl. 9): 529.
- Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*, 2014, 37(10): 919-25.
- Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*, 2013, 125(1): 106-14.
- Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6): 945-50.
- Echteld IA, Durme C, Falzon L et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review. *J Rheum. Suppl.*, 2014, 92: 48-54.
- Becker MA, Schumacher H, Wortmann R et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450-2461.
- Becker M, Schumacher H Jr, Wortmann R et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 916-923.
- Schumacher H, Becker M, Wortmann R et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, 2008, 59: 1540-1548.
- Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: Focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*, 2010, 30: 594-608.
- Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E et al. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2013, 12: 19-28.
- Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol*, 2011, 38: 1957-1959.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА

Обзор литературы посвящен проблеме вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) на фоне хронической болезни почек. Начальные проявления заболевания могут наблюдаться уже при минимальном снижении скорости клубочковой фильтрации и патофизиологически связаны с нарушениями нормального метаболизма витамина D с его превращением в D-гормон.

В основе патогенеза ВГПТ лежит депривация D-гормона с запуском патофизиологических механизмов нарушения костного ремоделирования, повышения ФРФ-23, ПТГ, изменениями содержания фосфора и кальция в сыворотке крови, что в последующем приводит к значимым изменениям структуры костной ткани и кардиоваскулярным осложнениям.

Активные метаболиты витамина D и аналоги витамина D (парикальцитол) были разработаны для заместительной терапии активными формами витамина D в условиях дефицита D-гормона. Парикальцитол способен в силу своего химического строения и фармакокинетики в большей степени блокировать синтез паратгормона и в меньшей степени усиливать всасывание кальция и фосфора в кишечнике, что дает ему преимущества перед ранее существовавшими активными метаболитами.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, почечная недостаточность, парикальцитол.

Zh.E. BELAYA, MD, Prof., L.Ya. ROZHINSKAYA, MD, Prof.

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM AND RENAL INSUFFICIENCY. THERAPEUTIC POTENTIAL OF PARICALCITOL

A review of the literature is devoted to the issue of secondary hyperparathyroidism (SHPT) with underlying chronic renal failure. Initial manifestations of the disease can be observed even with a minimal decrease in the rate of glomerular filtration and are pathophysiologically associated with violations of normal metabolism of vitamin D with its conversion into D-hormone.

SHPT pathogenesis is based on the D-hormone deprivation and triggering of pathophysiology mechanisms of bone remodelling, increased FRP-23, PTH, changes in the serum levels of calcium and phosphorus, which may further lead to significant changes in the bone tissue structure and cardiovascular complications.

Active metabolites of vitamin D and vitamin D analogues (Paricalcitol) were developed for the replacement of active forms of vitamin D in conditions of D-hormone deficiency. Due to its chemical structure and pharmacokinetics, Paricalcitol is able to block the synthesis of parathyroid hormone to a greater extent and increase the absorption of calcium and phosphorus in the intestine to a lesser extent, which gives it advantages over pre-existing active metabolites.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, renal failure, Paricalcitol.

Под вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) понимается избыточная секреция паратгормона (ПТГ) в ответ на хроническую гипокальциемию. Наиболее тяжелые формы стойкого вторичного гиперпаратиреоза развиваются у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [1]. Однако заболевания кишечника (целиакия, болезнь Крона), хирургические методы коррекции ожирения и тяжелый дефицит витамина D также вносят свой существенный вклад в структуру причин вторичного гиперпаратиреоза.

При первичном поражении почек развитие ВГПТ начинается уже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации, а именно при 60 мл/мин/1,73 м² запускаются процессы нарушения метаболизма витамина D, обусловленные дефицитом синтеза 1-альфа-гидроксилазы – фермента, необходимого для гидроксилирования предшественника D-гормона в положении 1. Ключевыми лабораторными проявлениями ВГПТ является тенденция к гипокальциемии и компенсаторное повышение паратгормона [2].

По данным «Обзора общественного здравоохранения и исследования питания NHANES», среди населения США распространенность терминальной хронической болезни почек (ХБП) с 1992 по 2002 г. увеличилась с 0,6 до 1,1% [3]. Результаты скрининговых исследований свидетельствуют о том, что частота выявления отдельных стадий ХБП примерно сопоставима вне зависимости от страны и популяции и около 10–17% взрослого населения страдает ХБП. При этом диагностирована болезнь лишь у 1% населения. По последним данным, ВГПТ составляет 20–56% всех нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП [4].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Уменьшение массы действующих нефронов при хронической почечной недостаточности (ХПН) ведет к гиперфосфатемии, сопровождающейся реципрокным снижением

ем ионизированного кальция в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют синтез ПТГ околощитовидными железами. С гиперфосфатемией связывают возникновение резистентности скелета к кальциемическому действию ПТГ, что приводит к нарушению костного обмена и усугубляет гипокальциемию [5]. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальций-чувствительные рецепторы, представленные в околощитовидных железах (ОЩЖ), количество и чувствительность к внеклеточному кальцию которых при уремии также уменьшаются. При нарастании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, а также уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЩЖ, в результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ.

По данным «Обзора общественного здравоохранения и исследования питания NHANES», среди населения США распространенность терминальной хронической болезни почек с 1992 по 2002 г. увеличилась с 0,6 до 1,1%

Недавно полученные данные указывают, что снижение 1α -гидроксилирования кальцидола происходит не только по причине атрофии почечной паренхимы, но и из-за резкого увеличения уровня фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), являющегося ключевым регулятором обмена фосфора в организме. Для связи с рецептором и реализации гормонального эффекта ФРФ-23 нуждается в присутствии корцептора, которым является белок Klotho, синтезируемый в норме в почечной ткани [6]. ФРФ-23 синтезируется остеоцитами (клетками костной ткани) и обладает выраженным фосфатурическим действием за счет подавления реабсорбции фосфата в проксимальных почечных канальцах, а также значительно подавляет активацию витамина D, увеличивая активность гидроксилирования в положении 25 и, таким образом, способствует переводу витамина D в неактивную форму [6]. ФРФ-23 рассматривается также как стимулятор секреции ПТГ, что создает новый гормональный каскад, защищающий организм от гиперфосфатемии на ранних стадиях ХБП [7]. На преддиализных стадиях даже значительное увеличение ФРФ-23 не способно предотвращать развитие гиперфосфатемии и формирования ВГПТ [8]. Данные проспективных исследований свидетельствуют, что повышение уровня ФРФ-23 ассоциировано со смертностью пациентов и сосудистой кальцификацией независимо от установленных факторов риска [9]. У пациентов на диализе после паратиреоидэктомии уровень ФРФ-23 медленно снижается, однако не наблюдается нормализация его уровня. Нет также полной нормализации уровня ФРФ-23 после почечной трансплантации, что объясняет случаи гипофосфатемии. Кофактор ФРФ-23 – белок Klotho продуцируется и секретируется клетками проксимальных почечных канальцев и клетками ОЩЖ. В экспериментальном исследовании установлено, что трансмембранная форма белка Klotho является

корцептором для ФРФ-23 и участвует в регуляции обмена фосфора, кальция и витамина D [6]. Экспрессия белка Klotho снижена у больных с ХБП, на основании чего предполагают, что белок Klotho является ренопротективным фактором. Поскольку повышенный уровень сывороточного ФРФ-23 у больных с ХБП предшествует гиперфосфатемии, резистентность к ФРФ-23 может быть одним из наиболее ранних проявлений нарушения метаболизма фосфора при ХБП [7]. Предполагают, что развитие резистентности к ФРФ-23 вызвано снижением почечной экспрессии Klotho. В связи с этим низкий уровень экспрессии Klotho в почках может быть фактором неблагоприятного отдаленного прогноза у диализных больных [9]. Результаты исследований последних лет позволяют считать, что измерение ПТГ может быть малоинформативным для выявления ВГПТ в ранней его стадии и определение уровня ФРФ-23 может оказаться более чувствительным скрининговым тестом для диагностики ВГПТ.

Все вышеуказанные процессы приводят к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, поражению скелета и кальцифилаксии – отложению кальция в интима сосудов и других органов.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Частота развития ВГПТ прогрессивно растет по мере ухудшения функции почек. Однако в первую очередь нуждаются в оценке уровня кальция, фосфора, альбумина, щелочной фосфатазы и паратгормона пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности. При этом большинство клинических рекомендаций определяет еженедельную оценку уровня кальция и фосфора у пациентов, получающих заместительную почечную терапию. При дефиците альбумина (<4 г/дл) рекомендуется рассчитывать скорректированный уровень кальция: концентрация кальция (мг/дл) + $(4 - \text{уровень альбумина г/дл})$. Щелочную фосфатазу рекомендуется исследовать ежемесячно, а паратгормон ежеквартально. Однако при начале терапии (внутривенными аналогами витамина D, цинакальцетом или хирургическим лечением) рекомендуется более частое исследование паратгормона [11]. Терапия нарушений фосфорно-кальциевого обмена в первую очередь должна быть направлена на коррекцию уровня фосфора и кальция. После достижения нормализации уровней фосфора и кальция рекомендуется также стремиться к целевому уровню паратгормона, используя аналоги витамина D (парикальцитол, альфакальцидол, кальцитриол) или цинакальцета гидрохлорид.

ВГПТ крайне негативно влияет на состояние костной ткани. В целом все формы поражения скелета в литературе часто называются термином *ренальная остеодистрофия*. Однако этот термин в большей степени относится к гистологическим изменениям в костной ткани и не отражает нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма. В связи с этим в настоящее

время чаще используется термин *минеральные и костные нарушения* у пациентов с хронической болезнью почек.

Развитие низкотравматичных переломов ассоциировано с повышением инвалидизации и смертности в общей популяции. При этом переломы бедра достоверно чаще случаются у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, по сравнению с общей популяцией, но данные не столь очевидны в отношении переломов тел позвонков [12, 13].

На основании гистоморфометрических исследований были выделены следующие формы почечной остеодистрофии: фиброзный остеит, остеомалация и адинамическая костная модель

Поскольку к действию ПТГ у пациентов на диализе развивается резистентность, для поддержания костного обмена, близкого к нормальному, необходимо в 2–3 раза большее содержание ПТГ по сравнению с нормальными значениями [14, 15]. Только при таких высоких значениях ПТГ удастся поддержать костное ремоделирование на таком же уровне, как и у здоровых лиц.

Некоторые маркеры костного ремоделирования (N-концевой пропептид 1-го типа, TRACP 5b, щелочная фосфатаза) отражают скорость костного обмена [16].

Минеральная плотность кости (МПК) обычно несколько снижена у пациентов на диализе по сравнению со здоровой популяцией [18]. Однако основные и специфические изменения удастся выявить только при гистологическом исследовании образцов костной ткани. На основании гистоморфометрических исследований были выделены следующие формы почечной остеодистрофии: фиброзный остеит, остеомалация и адинамическая костная модель. Уважаемая профессиональная ассоциация KDICO предложила использовать новую гистоморфометрическую классификацию – «обменно-минерализационный объем». Однако ввиду отсутствия валидации в клинике новая классификация пока не применяется [19]. ВГПТ длительно протекает бессимптомно, и первые симптоматические проявления, как правило, обусловлены значительным поражением скелета. Для классификации ренальной остеодистрофии по-прежнему чаще используется условное разделение пациентов по клинической картине: *фиброзный остеит* – проявляется болями в костях, при тяжелом гиперпаратиреозе усугубляется анемия, обусловленная фиброзом костного мозга, возникают переломы костей, костные деформации. Характерны высокий уровень ПТГ (более 500 нг/мл), высокая активность щелочной фосфатазы, гиперфосфатемия. *Остеомалация* характеризуется прежде всего нарушениями минерализации, а при *адинамической* костной болезни процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены.

Максимальной выраженности ВГПТ достигает у больных, длительно находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомалации проявляются уже на

начальных стадиях ХПН. Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме алюминия, который попадает туда при приеме содержащих алюминий гелей, некоторых растворов и с неочищенной от алюминия водопроводной водой, используемой для гемодиализа. Алюминиевый генез остеомалации в настоящее время встречается редко.

Спонтанная смена низкого или нормального уровня кальция на гиперкальциемию при ВГПТ указывает на переход ВГПТ в третичный (ТГПТ), при котором повышение ПТГ уже носит не компенсаторный характер, а происходит автономно. При ТГПТ содержание ПТГ в крови превышает нормальное в 10–20 раз. Клинически ТГПТ протекает как выраженная форма ВГПТ. Изредка у пациентов с ВГПТ, имевших гипокальциемию на фоне ХПН, наблюдается гиперкальциемия, возникающая после трансплантации почки. Хорошо функционирующая новая почка нормализует концентрацию фосфора, что приводит к повышению уровня кальция, кроме того, новая почка активно продуцирует кальцитриол. Но несмотря на устранение «почечного фактора», уровень ПТГ остается сильно повышенным.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА ПРИ ВГПТ И ХБП. РОЛЬ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА

В зависимости от сложившейся ситуации можно рассмотреть различные варианты нарушений минерального обмена и костного ремоделирования. Основные схемы действия клинициста при различных нарушениях кальция и фосфора при ВГПТ суммированы в *таблице* [5, 11].

С гиперфосфатемией связывают возникновение резистентности скелета к кальциемическому действию ПТГ, что приводит к нарушению костного обмена и усугубляет гипокальциемию. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальций-чувствительные рецепторы, представленные в околощитовидных железах, количество и чувствительность к внеклеточному кальцию которых при уремии также уменьшаются

Нарушения метаболизма витамина D у пациентов на гемодиализе являются важнейшей причиной развития ВГПТ. Вместе с тем активные метаболиты витамина D – кальцитриол и альфакальцидол способствуют всасыванию кальция и фосфора в кишечнике и, следовательно, периодически вызывают гиперкальциемию и гиперкальциурию. Аналоги витамина D (парикальцитол) разрабатывались таким образом, чтобы подавить секрецию ПТГ с минимальным влиянием на рецепторы к D-гормону в других тканях.

Парикальцитол был разработан путем удаления метиленовой группы из 19-й позиции углеродной цепи (*рис.*).

В ходе клинических исследований внутривенной формы парикальцитола было показано, что подобно

кальцитриолу препарат подавляет синтез матричной РНК пре-про-ПТГ. Однако парикальцитол имеет сниженную активность в отношении абсорбции кальция кишечником и мобилизации кальция из костей по сравнению с кальцитриолом [20]. Исследования у животных показали, что парикальцитол поддерживает эффективное подавление синтеза ПТГ, но уменьшает экспрессию белка транспортера, необходимого для всасывания кальция в кишечнике [21]. В клинических исследованиях было показано, что парентеральный парикальцитол позволяет добиться сходного снижения паратгормона (до 60%) по сравнению с альфакальцидолом и кальцитриолом [22]. Производство кальция и фосфора были ниже при приеме парикальцитол по сравнению с кальцитриолом, даже если парикальцитол принимался в более высоких дозах [23].

В когортном исследовании с участием более 67 000 пациентов, получающих диализ, прием парикальцитол был ассоциирован с более низкой смертностью, и этот эффект не зависел от уровня кальция и фосфора [24].

Рисунок. Химическая структура парикальцитол

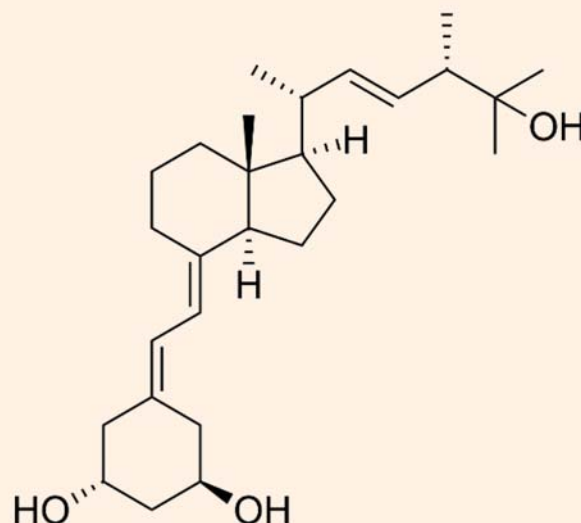


Таблица. Подходы к контролю кальция и фосфора в период ВГПТ

	Фосфор выше желаемого значения (референтного интервала)	Фосфор в рамках желаемого значения	Фосфор ниже желаемого уровня
Независимо от уровня кальция	- Адекватный диализ - Советы по диете по уменьшению содержания фосфора		Убедитесь, что пациент адекватно питается, исключить тяжелый дефицит питания
Высокий уровень кальция в сыворотке крови*	- Отменить добавки карбоната кальция - Снизить дозу или отменить активные метаболиты витамина D/аналоги витамина D (парикальцитол) - Назначить фосфатбиндеры: севеломера гидрохлорид, лантана карбонат - Если уровень паратгормона высокий, инициация или увеличение дозы цинакальцета гидрохлорида	- Отменить добавки карбоната кальция - Снизить дозу или отменить аналоги (парикальцитол)/активные метаболиты витамина D - Если уровень паратгормона высокий, инициация или увеличение дозы цинакальцета гидрохлорида	- Уменьшить дозу или отменить карбонат кальция, уменьшить дозу или отменить некальций-содержащие фосфатбиндеры (севеломера гидрохлорид, лантана карбонат) - Уменьшить дозу или отменить аналоги витамина D (парикальцитол)/активные метаболиты
Нормальный уровень кальция в сыворотке крови	- Прием карбоната кальция с каждой едой или немедленно после нее - Назначить или увеличить дозу некальций-содержащих фосфатбиндеров: севеломера гидрохлорид, лантана карбонат) - Уменьшить дозу или отменить аналоги (парикальцитол/активных метаболитов витамина D) - Если ПТГ высокий, можно иницировать или увеличить дозу цинакальцета гидрохлорида		- Уменьшить дозу или отменить кальций карбонат, некальций-содержащие фосфат-биндеры - Назначить или увеличить дозу активных метаболитов/аналогов витамина D
Сниженный кальций в сыворотке крови*	- Увеличить дозу или назначить карбонат кальция - Назначить некальций-содержащие фосфатбиндеры: севеломера гидрохлорид, лантана карбонат - Уменьшить дозу или отменить цинакальцет гидрохлорид		- Уменьшить дозу или отменить кальций-несодержащие фосфатбиндеры: севеломера гидрохлорид, лантана карбонат - Увеличить дозу активных метаболитов витамина D и/или добавить карбонат кальция между приемами пищи - Уменьшить дозу или отменить цинакальцет

*Высокий и низкий уровень кальция в сыворотке крови может также контролироваться изменением состава диализата. В ряде случаев может потребоваться хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза, если повышенный уровень паратгормона, кальция и фосфора не удается компенсировать медикаментозными методами лечения.

Другое исследование показало, что применение парикальцитола ассоциировалось с меньшей частотой и длительностью госпитализаций по сравнению с кальцитриолом [25].

В клиническом исследовании капсульной формы парикальцитола по сравнению с плацебо было получено как минимум 30%-ное снижение уровня паратгормона у 91% пациентов по сравнению с достижением результата у 13% пациентов, получающих плацебо [26].

Последние исследования эффективности парикальцитола посвящены объяснению его клинических эффектов. Так, рандомизированное контролируемое исследование PENNY (ClinicalTrials.gov, NCT01680198) было посвящено изучению влияния парикальцитола в дозе 2 мкг ежедневно в течение 12 недель на вазодилатацию у 88 пациентов с 3-й и 4-й стадиями ХБП и уровнем паратгормона выше 65 пг/мл. Применение парикальцитола позволило добиться снижения уровня ПТГ на 70% и статистически значимо лучших показателей эндотелий-зависимой вазодилатации в группе лечения [27]. Известно, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокий риск кардиоваскулярных осложнений. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа ($n = 48$), осложненным диабетической нефропатией, в рамках рандомизированного исследования было выявлено статистически значимое снижение экскреции альбумина с мочой на 18% ($p = 0,03$) за 12 недель терапии [28]. У 36 пациентов старше 65 лет без сахарного диабета не было выявлено различий в уровне альбуминурии после 3 месяцев лечения парикальцитолом в дозе 1 или 2 мкг. Доза парикальцитола 2 мкг предупредила снижение микроваскулярной функции эндотелия, оцениваемой ионофорезом ацетилхолина, и улучшила опосредованную вазодилатацию, оцениваемую с помощью ультразвука плечевых артерий [29].

Аналоги витамина D (парикальцитол) разрабатывались таким образом, чтобы подавить секрецию ПТГ с минимальным влиянием на рецепторы к D-гормону в других тканях

Отдельное внимание следует уделить пациентам, перенесшим трансплантацию почки. В этой когорте больных парикальцитол снижал ПТГ и частоту повторного развития ВГПТ, способствовал увеличению экспрессии Клото (в мононуклеарных клетках периферической крови), а также снижал частоту протеинурии, уменьшал потерю МПК и препятствовал снижению скорости клубочковой фильтрации за 6 месяцев терапии [30, 31].

Особенности химического строения и фармакокинетики парикальцитола по сравнению с кальцитриолом, а именно более быстрое снижение ПТГ и меньшее влияние на кальций и фосфор в сыворотке крови, позволили показать экономическое преимущество лечения парикальцитолом перед кальцитриолом. То есть лечение парикальцитолом можно считать экономически оправданным согласно рекомендациям ВОЗ от 2013 г. [32].



ЗЕМПЛАР®
(ПАРИКАЛЬЦИТОЛ) КАПСУЛЫ И ИНЪЕКЦИИ

Земплар® – эффективная монотерапия ВГПТ у пациентов с хронической болезнью почек на диализе

Монотерапия Земпларом – эффективное снижение ПТГ при минимальном влиянии на уровни кальция и фосфора¹

Применение Земплара снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ВГПТ²

Земплар® характеризуется хорошей переносимостью и высоким уровнем приверженности к терапии благодаря минимальной частоте побочных эффектов^{3,4,5}

1. M. Ketteler et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 0: 1–8.
2. Diego Brancaccio, Mario Cozzolino, Giuseppe Cannella et al. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients: Results of the Italian FRO Survey on Treatment and Mortality. *Blood Purif* 2011;32:124–132.
3. N. Mittman et al. "Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study". *Kidney International* (2010) 78 (Suppl 117), S33–S36.
4. M. Burnier "Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis". *Nephrol Dial Transplant* (2014) 0: 1–6.
5. M. Ketteler et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 0: 1–8.

реклама

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
RUZEM170542

abbvie

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз является частым, серьезным осложнением ХБП с развитием нарушений уровня ПТГ и фосфорно-кальциевого обмена и изменений опорно-двигательного аппарата еще задолго до клинических проявлений заболевания. Ранняя коррекция этого осложнения (еще на 3–4-й стадии ХБП), а также коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена на терминальных стадиях ХБП аналогами витамина D, в частности парикальцитолом, позволяют улучшить ключевые клинические и биохимические показатели, а по результатам когортных исследований снизить летальность и уменьшить частоту госпитализаций.

В клинических исследованиях было показано, что парентеральный парикальцитол позволяет добиться сходного снижения паратгормона (до 60%) по сравнению с альфакальцитолом и кальцитриолом

С учетом способности парикальцитол эффективно снижать ПТГ, не увеличивая в значительной степени всасывания кальция в кишечнике и мобилизации кальция из костной ткани, по совокупности стоимости/эффективности применение парикальцитол является экономически эффективным.



ЛИТЕРАТУРА

- Егштян Л.В., Рожинская Л.Я. Медикаментозные методы коррекции почечной остеодистрофии. *Остеопороз и остеопатии*, 2014, 2: 29–35.
- Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, et al. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, 6: 162–169.
- US Renal Data System:USRDS 2004, Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004.
- Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(1): 1–12.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Diseases. *Ridney inter., Suppl.*, 2013, 3: 1–150.
- Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цорев Т.Т., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Эндокринная функция костной ткани. *Остеопороз и остеопатии*, 2015, 1: 28–37.
- Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a hormone-regulating phosphate metabolism – Unique biological characteristics of FGF-23. *Bone*, 2007, 40(5): 1190–1195.
- Martin A, Quarles LD. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 728: 65–83. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_4.
- Jean G, Terrat JC, Vanel T et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(9): 2792–2796. doi: 10.1093/ndt/gfp191.
- Ильин А.В., Арбузова М.И. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза. *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 2: 27–30.
- Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2013, 17: 247–288.
- Boudville N, Inderjeeth C, Elder CJ, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol*, 2010, 73: 299–304.
- Fusaro M, D'Angelo A, Scalzo G, et al. Vertebral fractures in dialysis: endocrinological disruption of the bone-kidney axis. *J. Endocrinol Invest*, 2010, 33: 347–352.
- Jadoul M, Albert JM, Akiba T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 2006, 70: 1358–66.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36: 1115–21.
- Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2000, 58: 2200–5.
- Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3–5. *Clin Nephrol*, 2008, 70: 296–30.
- Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 2325–33.
- Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(Suppl 3): S151–15.
- Brandt L, Egljard M, Olgaard K. Pharmacokinetics of 1,25(OH)D₃ and 1(OH)D₃ and 1(OH)D₃ in normal and uremic men. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 829–842.
- Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂ and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on intestinal calcium and phosphorus transport. *J. Lab Clin Med.*, 2002, 139: 279–284.
- Llach and Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(suppl): S45–50.
- Coyne D, Charya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of hyperparathyroidism in stage 3 or 4 CKD. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47: 263–276.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *New Engl J Med*, 2003, 349: 446–456.
- Dobrez D, et al. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19: 1174–1181.
- Coyne D, Charya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47: 263–276.
- Zoccali C, Curatola G, Panuccio V, Tripepi R, Pizzini P, Versace M, Bolignano D, Cutrupi S, Politi R, Tripepi G, Ghiadoni L, Thadhani R, Mallamaci F. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension*, 2014 Nov, 64(5): 1005–11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03748. Epub 2014 Aug 4.
- Joergensen C, Tarnow L, Goetze JP, Rossing P. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. *Diabet Med*, 2015 Mar, 32(3): 374–81. doi: 10.1111/dme.12606. Epub 2014 Nov 5.
- Lundwall K, Jörnskog G, Jacobson SH, Spaak J. Paricalcitol, Microvascular and Endothelial Function in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Randomized Trial. *Am J Nephrol*, 2015, 42(4): 265–73. doi: 10.1159/000441364. Epub 2015 Oct 24.
- Donate-Correa J, Henríquez-Palop F, Martín-Núñez E, Pérez-Delgado N, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Effect of Paricalcitol on FGF-23 and Klotho in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 2016 Nov, 100(11): 2432–2438.
- Trillini M, Cortinovis M, Ruggerenti P, Reyes Loaeza J, Courville K, Ferrer-Siles C, Prandini S, Gaspari F, Cannata A, Villa A, Perna A, Gotti E, Caruso MR, Martinetti D, Remuzzi G, Perico N. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2015 May, 26(5): 1205–14. doi: 10.1681/ASN.2013111185.
- Menezes FG, Abreu RM, Itria A. Cost-effectiveness analysis of paricalcitol versus calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective. *J Bras Nefrol*, 2016 Jul-Sep, 38(3): 313–319. doi: 10.5935/0101-2800.20160048.

Т.П. БАРДЫМОВА¹, д.м.н., профессор, М.В. БЕРЕЗИНА¹, Е.В. БАТУНОВА¹, И.А. МИРОШНИЧЕНКО²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России

² Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Обоснование: Ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в мире [1]. Обладая гормональной активностью, жировая ткань участвует в координации процессов метаболизма. При ее избыточном накоплении неизменно нарушается протекание обменных процессов в самых различных органах и тканях [2].

Цель работы: провести анализ метаболизма гормонов жировой ткани у пациентов с ожирением.

Методы: обследовано 30 пациентов с ожирением без сопутствующей патологии. Определялись уровни адипокинов (лептина, адипонектина, висфатина), инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR), липидный спектр.

Результаты: проведенный анализ показал, что в группе пациентов с ожирением установлено повышение показателей инсулина, лептина по сравнению с группой контроля. В свою очередь, уровень адипонектина в контрольной группе достоверно превышал аналогичный показатель у пациентов с ожирением. Существенных различий в показателях висфатина по сравнению с контрольной группой не зафиксировано. Параллельно с повышением лептина у пациентов с ожирением наблюдались гиперинсулинемия и дислипидемия (повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП)).

Заключение: у пациентов с ожирением без соматической патологии установлены разнонаправленные изменения гормонов жировой ткани по сравнению с группой без ожирения и избыточного веса. Отмеченная динамика адипокинов способствует изменению функционирования физиологических систем организма и требует поиска наиболее информативных методов диагностики и эффективных методов коррекции.

Ключевые слова: ожирение, адипокины, лептин, адипонектин, висфатин.

T.P. BARDYMOVA¹, MD, Prof, M.V. BEREZINA¹, E.V. BATUNOVA¹, I.A. MIROSHNICHENKO²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

² Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center.

METABOLIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH OBESITY

Background: Obesity is considered to be the most wide-spread disease all over the world [1]. Having a hormonal activity, adipose tissue takes part in coordinating of metabolic processes. Taking into consideration the excess accumulation of the adipose tissue, the proceeding of metabolic process gets abidingly broken [2].

Aims: The aim of this thesis is to analyze a hormone metabolism of the hormones of adipose tissue among the patients who has obesity.

Materials and methods: 30 patients with obesity without any accompanying disease were examined. This examination was done to determine the level of adipokines (leptin, adiponectin, visfatin), insulin with index calculus of insulin resistance, blood lipids.

Results: The analysis showed the fact that patients with obesity have a higher level of insulin, leptin in comparison to the control group. However, the level of adiponectin among people from the control group increased the same level of patients with obesity. The essential differences in the level of visfatin has not been discovered. Hyperinsulinemia and Dyslipidemia (increased cholesterol low density lipoprotein (TC-LDL), triglycerides (TG), reduction of cholesterol of high density lipoproteins (HDL – C)) are observed alongside the increase of leptin level among the patients with obesity.

Conclusion: Multidirectional changes of hormones of adipose tissue are established among the patients with obesity without somatic pathology in comparison with the ones without obesity and overweight. The determined dynamics of adipokines contributes changes of functioning of physiological systems of out organism and demands the research of more informative and essential methods of correction.

Keywords: obesity, adipokines, leptin, adiponectin, visfatin.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре метаболических заболеваний ожирение занимает первые позиции. По оценкам ВОЗ, более 1,9 млрд человек в мире имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн страдают ожирением [1]. Изучение патогенетических особенностей при ожирении является одним из приоритетных направлений в современной медицине. В настоящее время жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган, производящий большое

количество гормонов (адипокинов) [2, 3]. Гормоны жировой ткани оказывают влияние практически на все системы организма человека, регулируя чувствительность к инсулину и энергетический обмен, нейроэндокринные и иммунные процессы, активируют свертываемость крови и воспалительные реакции [3, 4]. В свою очередь, избыточное накопление жировой ткани неизменно приводит к изменению метаболических процессов.

Цель работы: провести анализ метаболизма гормонов жировой ткани у пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 пациентов (женщин – 16, мужчин – 14) с ожирением без сопутствующей патологии в возрасте от 20 до 44 лет, средний возраст составил 34 (27,0–38,0) года, ИМТ 33,05 (31,20–38,75) кг/м². Контрольную группу составили 14 человек (женщин – 8, мужчин – 6) в возрасте от 23 до 48 лет, средний возраст – 35 (26,0–39,75) лет, не имеющих избыточную массу тела или ожирение (ИМТ – 22,40 (19,75–23,53) кг/м²), без соматических заболеваний.

Гормоны жировой ткани оказывают влияние практически на все системы организма человека, регулируя чувствительность к инсулину и энергетический обмен, нейроэндокринные и иммунные процессы, активируют свертываемость крови и воспалительные реакции

Проводился забор венозной крови утром натощак. Определяли уровни инсулина методом иммуноэлектролюминесценции (анализатор Kobas 8000, Roche, Германия), глюкозы и показателей липидного обмена методом спектрофотометрии (анализатор Kobas 8000, Roche, Германия), холестерин ЛПНП и холестерин ЛПОНП – расчетным методом по формуле Фридвальда (ХЛ-ЛПНП = ХС – Х-ЛПВП – Х-ЛПОНП; ХС-ЛПОНП = Триглицериды (ммоль/л) /2,22), коэффициент атерогенности по формуле Климова (КА = (Общий ХС-ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП)) в лаборатории Иркутского клинического диагностического центра, показатели адипокинов – иммуноферментным методом (анализатор – планшетный фотометр Multiskan EX, Thermo Electron Corporation, Финляндия) в научно-исследовательской лаборатории ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания №1 от 28 января 2016 г.). Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ статистического анализа «STATISTICA 10» (StatSoft Inc., США). Количественные значения признаков представлены в виде Me (25;75), (Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили). Вариационные ряды сравнивались по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Методом непараметрического корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена) изучены ассоциации изучаемых показателей. Выбранный критический уровень значимости составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе показателей адипокинов среди обследованных пациентов были выявлены следующие изменения: уровень лептина в сыворотке крови у пациентов с ожирением был выше в сравнении с группой контроля и составил 56,90 (39,70–84,40) нг/мл и 12,95 (7,04–28,83) нг/мл соответственно ($p < 0,001$). В настоящее время известно, что

лептин образуется в адипоцитах и оказывает свое действие практически на все органы и ткани, в том числе и на гипоталамус, регулируя тем самым выработку анорексигенных факторов. Однако у людей, страдающих ожирением, уровень лептина, согласно научным исследованиям, выше, чем у людей с нормальной массой тела. Предположительно, подобные изменения связаны с развитием резистентности рецепторов гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии [4, 5].

Концентрация адипонектина в группе с нормальной массой тела составила 35,09 (23,39–39,24) нг/мл, в группе с ожирением показатели были несколько ниже, при этом статистически значимые – 21,90 (18,93–37,20) нг/мл ($p = 0,03$). Известно, что адипонектин является специфическим адипокином, т. е. он синтезируется только адипоцитами. Предположительно, адипонектин тормозит дифференцировку преадипоцитов, тем самым оказывая свое влияние на регуляцию жировой массы. При ожирении парадоксально наблюдается снижение уровня адипонектина, что, возможно, связано с выработкой различных ингибиторов, снижающих экспрессию и секрецию адипонектина [6, 7].

По результатам исследования не было обнаружено статистически значимого различия содержания висфатина в крови в группе без ожирения/избыточного веса и пациентов с ожирением. Так, концентрация висфатина в группе с нормальной массой тела составила 84,85 (79,33–97,43) нг/мл, в группе с ожирением – 86,45 (77,63–90,18) нг/мл ($p = 0,65$). Известно, что данный адипокин продуцируется преимущественно висцеральной жировой тканью. В настоящее время описано сродство висфатина к рецептору инсулина, в связи с чем предполагается его инсулиноподобное действие в регуляции углеводного обмена [8, 9]. Однако в нашем исследовании ассоциации между уровнем висфатина и показателями углеводного обмена получено не было.

Уровень инсулина закономерно был выше у пациентов с ожирением – 15,33 (13,08–18,33) мкЕд/мл по сравнению с группой контроля – 6,90 (5,53–9,51) мкЕд/мл ($p < 0,001$) (табл.).

При ожирении парадоксально наблюдается снижение уровня адипонектина, что, возможно, связано с выработкой различных ингибиторов, снижающих экспрессию и секрецию адипонектина

При проведении корреляционного анализа отмечалась прямая корреляция уровня лептина с ИМТ, показателями инсулина, НОМА-IR ($r = 0,66$, $p < 0,05$; $r = 0,61$, $p < 0,05$; $r = 0,62$, $p < 0,05$), а также тенденция к прямой связи с ХС-ЛПОНП, ТГ, фосфолипидами ($r = 0,31$, $p < 0,05$; $r = 0,31$, $p < 0,05$; $r = 0,36$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об ассоциации гиперлептинемии и инсулинорезистентности в зависимости от ИМТ, а также непосредственном влиянии лептина на липидный спектр, вызывая повышение атерогенных липидов.

Таблица. Сравнительная характеристика показателей адипокинов, инсулина и липидного спектра в зависимости от ИМТ

Показатели	ИМТ = 22,40 (19,75–23,53) кг/м ² n = 14	ИМТ = 33,05 (31,20–38,75) кг/м ² n = 30	Р
Возраст, годы	34 (27,0–38,0)	35 (26,0–39,75)	0,62
Лептин, нг/мл	12,95 (7,04–28,83)	56,90 (39,70–84,40)	<0,001
Адипонектин, нг/мл	35,09 (23,39–39,24)	21,90 (18,93–37,20)	0,03
Висфатин, нг/мл	84,85 (79,33–97,43)	86,45 (77,63–90,18)	0,65
Инсулин, мкЕд/мл	6,90 (5,53–9,51)	15,33 (13,08–18,33)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,14 (4,41–5,94)	5,37 (4,67–5,90)	0,21
НОМА-IR	1,69 (0,78–2,96)	3,84 (2,75–5,16)	<0,001
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,43 (0,20–0,79)	0,63 (0,26–1,08)	0,04
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,66 (0,87–2,69)	1,36 (0,34–2,29)	0,15
ТГ, ммоль/л	0,96 (0,44–1,76)	1,39 (0,57–2,39)	0,04
Фосфолипиды, ммоль/л	2,96 (2,50–3,82)	3,03 (2,29–3,73)	0,65
КА	2,21 (0,59–5,26)	3,06 (1,49–8,26)	0,18

Уровень адипонектина отрицательно коррелировал с глюкозой, инсулином, С-пептидом, НОМА-IR ($r = -0,35$, $p < 0,05$; $r = -0,53$, $p < 0,05$; $r = -0,48$, $p < 0,05$; $r = -0,53$, $p < 0,05$), а также с показателями липидного спектра: ХС-ЛПОНП, ТГ, КА ($r = -0,50$, $p < 0,05$; $r = -0,49$, $p < 0,05$; $r = -0,46$, $p < 0,05$). При этом отмечалась прямая корреляция адипонектина с уровнем ХС-ЛПВП ($r = 0,48$, $p < 0,05$). Таким образом, снижение адипонектина ассоциировано с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, более высокими показателями глюкозы и атерогенных липидов.

Корреляционных ассоциаций между уровнем адипонектина и лептином выявлено не было, однако имелась обратная связь между уровнем адипонектина и висфатином ($r = -0,38$, $p < 0,05$).

При проведении анализа не было выявлено различий в содержании лептина, адипонектина и висфатина от пола и возраста обследованных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ожирением без соматической патологии имеются значительные отличия метаболизма гормонов жировой ткани. Отмеченная динамика адипокинов способствует изменению функционирования физиологических систем организма и требует поиска наиболее информативных методов диагностики и эффективных методов коррекции.



Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. DOI: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения: 20.10.2017).
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Ожирение и нарушения липидного обмена. Пер. с англ. М.: Рид Элсивер, 2010, 264 с.
3. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008, 93(11 supplement_1): 64–73. DOI: 10.1210/jc.2008-1613.
4. Косыгина А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике. *Ожирение и метаболизм*, 2011, 1(26): 32–39.
5. Yadav A, Kataria MA, Saini V. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin. Chim. Acta*, 2013, 417: 80–84.
6. Baratta R, Amato S, Degano C et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89: 2665–2671.
7. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2015, 36(7): 461–470.
8. Berndt J, Klötting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*, 2005, 54: 2911–2916.
9. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307: 426–430.

В США ОДОБРЕНО ПЕРВОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) расширила показания меполизумаба (mepolizumab) – теперь препарат может применяться для лечения взрослых пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА). Меполизумаб стал первым средством, одобренным по данному показанию.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом является редким заболеванием, развивающимся у взрослых (средний возраст начала болезни 48 лет) на фоне астмы, аллергического ринита, назального полипоза. ЭГПА характеризуется наличием экстравазкулярных некротизирующих гранул, эозинофилией и эозинофильной инфильтрацией тканей. Основой лечения в настоящее время является системная терапия глюкокортикоидами. Однако монотерапия кортикостероидами часто не поддерживает ремиссию даже при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов.

Эффективность и безопасность меполизумаба в терапии ЭГПА была подтверждена результатами плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 52 нед. Каждые 4 нед. пациенты получали подкожную инъекцию 300 мг препарата или плацебо, стандартная терапия глюкокортикоидами была продолжена. Ремиссия продолжительностью минимум 24 нед. наблюдалась у 28% пациентов из группы меполизумаба, и только у 3% – из группы плацебо. Около половины пациентов, получавших меполизумаб, не достигли ремиссии в рамках КИ, тем не менее в плацебо-группе этот показатель составил 81%.

Меполизумаб был выведен на рынок в 2015 г., тогда он был зарегистрирован для лечения тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 12 лет. Меполизумаб является моноклональным антителом к интерлейкину-5, стимулирующему рост и активность эозинофилов.



И.В. КОНОНЕНКО^{1,2}, к.м.н., О.М. СМЕРНОВА^{1,2}, д.м.н., профессор¹ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ

В ЭВОЛЮЦИИ ИНСУЛИНОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Инсулин гларгин, синтезированный с помощью рекомбинантной ДНК-технологии в концентрации 100 Ед/мл, был первым аналогом инсулин длительного действия, вводимым 1 раз в день, и был применен в клинической практике в 2000 г. Гларгин доказал свою эффективность и безопасность и в настоящее время широко назначается во всем мире. В феврале 2015 г. препарат утратил свою патентную защиту в США, что открыло двери для производства биосимиляров.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, инсулины продленного действия.

I.V. KONONENKO^{1,2}, PhD in medicine, O.M. SMIRNOVA^{1,2}, MD, Prof.¹ Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Sechenov First Moscow State Medical University

NEW DRUG IN THE EVOLUTION OF LONG-ACTING INSULINS

Insulin glargine, synthesized using recombinant DNA technology in a concentration of 100 U/ml, was the first once-daily long-acting insulin analogue introduced into clinical practice in 2000. Glargine has a well-established record of efficacy and safety and is the most widely used insulin worldwide. In February 2015, the drug lost its US patent protection, which opened the door for biosimilar competitors.

Keywords: diabetes mellitus, insulin therapy, long-acting insulin.

Эра инсулинотерапии началась в январе 1922 г., когда после множества испытаний страдающему диабетом 14-летнему Леонарду Томпсону была сделана первая в истории инъекция инсулина, полученного из поджелудочной железы телят. Первый опыт оказался неудачным, развилась аллергия и инъекции были приостановлены. После нескольких дней работы удалось получить более очищенный экстракт и лечение имело успех. Пожизненная заместительная терапия инсулином стала основным условием выживания больных сахарным диабетом 1-го типа. За это революционное открытие профессора Дж. Маклеод и Ф. Бантинг были удостоены в 1923 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине. Промышленное коммерческое производство инсулинов под торговой маркой Илетин было начато в 1923 г. фармацевтической компанией Eli Lilly and Company.

Инсулин – полипептид с молекулярной массой около 6 000, состоящий из 51 аминокислоты, которые представлены двумя цепями, соединенными двумя дисульфидными мостиками. Как белковой молекуле инсулину свойственна сложная первичная, вторичная и третичная структура; отдельные участки белковой молекулы обладают специфической иммунологической и биологической активностью. Предшественником инсулина является проинсулин, в котором обе инсулиновые цепочки скреплены еще молекулой соединительного пептида (С-пептида). У здорового человека в сутки вырабатывается в среднем от 30 до 60 Ед инсулина, что составляет от 0,6 до 1,0 Ед/кг массы тела. Выделяют базальную и стимулированную секрецию инсулина, параметры которой имеют индивидуальное значение и во многом определяются степенью инсулинорезистентности. В среднем базальная секреция составляет до 1,0 Ед/час, стимулированная – от 1,0 до 1,5 Ед инсулина на 10–12 г углеводов. Задача современной инсулинотерапии – имитировать с

помощью препаратов инсулина разной длительности действия собственную секрецию инсулина [1].

В конце 30-х годов из-за появления препаратов инсулина продленного действия режим инсулинотерапии существенно изменился. Основным смыслом введения этих препаратов было уменьшение числа ежедневных инъекций инсулина короткого действия, чтобы обеспечить равномерное снижение уровня глюкозы крови в течение суток. Больных диабетом, которые прежде вводили инсулин короткого действия 3–4 раза в сутки, переводили на единственную инъекцию инсулина продленного действия. Лечение исключительно инсулином продленного действия было намного менее физиологичным, чем применявшееся до того многократное ежедневное введение инсулина короткого действия [2].

Существуют свидетельства того, что до появления инсулина продленного действия больные диабетом в целом были компенсированы намного лучше и имели меньше осложнений, чем после.

Инсулинотерапия только продленным инсулином приводила к постоянной гиперинсулинемии. Плохо информированные о своем заболевании больные, невозможность в случае необходимости изменить дозу, слишком большая продолжительность стационарного лечения привели к тому, что основная цель лечения – длительная, стабильная, удовлетворительная компенсация обмена веществ достигалась редко.

По источнику получения или видовой принадлежности препараты инсулина разделяются на животные, человеческие и аналоги инсулина человека. Первые инсулины получали путем экстракции из поджелудочных желез животных кислотнo-спиртовым методом. Подобный способ получения препарата требовал огромных ресурсов животного сырья и высокотехнологичных способов его массового изготовления. Было отмечено, что ряд осложнений, наблю-

даемых при лечении инсулином (аллергия, инсулинорезистентность, липодистрофии), обусловлены наличием в препаратах инсулина высокомолекулярных белковых примесей. Многократная хроматографическая очистка препаратов позволяла добиться того, что в препарате содержался только чистый инсулин. Подобные препараты инсулина называли «монокомпонентными». Инсулин свиньи и быка отличается от инсулина человека по своему аминокислотному составу. Бычий инсулин отличается тремя аминокислотными остатками, а свиной – одним (в 30-м положении В-цепи – аланин вместо треонина). Это отчасти объясняет тот факт, что при лечении бычьим инсулином иммунологические реакции наблюдались значительно чаще, чем при использовании свиного инсулина. По этой причине во многих странах мира в настоящее время отказались от применения препаратов животного происхождения.

Следующими препаратами инсулина стали инсулины человека (последовательность аминокислот полностью соответствует инсулину человека), для получения которых используют генно-инженерные технологии. Необходимый геномный материал переносят в микроорганизмы (используют непатогенный штамм *E. coli* K12 или дрожжевые микроорганизмы), которые начинают синтезировать предшественники инсулина (проинсулин). После отщепления С-пептида из него образуется инсулин с аминокислотной последовательностью инсулина человека. Основной проблемой биосинтетического метода получения инсулина человека является очистка конечного препарата от примесей продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Разработан новый метод контроля качества, который позволяет утверждать, что биосинтетически получаемый инсулин человека полностью свободен от каких-либо побочных примесей. Помимо этого, в препараты инсулина вводятся специальные вещества для удлинения действия инсулина, дезинфекции, кристаллизации и придания буферных свойств [1, 2].

В современных препаратах инсулина в качестве добавок, удлиняющих действие инсулина, используют соли цинка и высокомолекулярный белок – протамин. Наиболее часто используются препараты НПХ (нейтральный протамин Хагедорна), имеющие нейтральный pH. Этот препарат можно стабильно смешивать с инсулином короткого действия, что используется при изготовлении фиксированных смесей.

Препараты группы инсулин-цинк-суспензии (Ленте, Монотард, Ультратард, Хумулин L, Хумулин Zn и др.) не содержат в своем составе дополнительных белковых веществ. Удлинение действия инсулина происходит за счет добавления солей цинка и фосфатного буфера. Степень замедления действия инсулина зависит от физического состояния инсулина – размеров его кристаллов. Аморфный инсулин действует быстрее, а кристаллический медленнее. Препараты продленного действия инсулин-цинк-суспензия имеют в своем составе 3 части аморфного и 7 частей кристаллического инсулина (Монотард, Ново-Нордиск).

В качестве дезинфицирующих веществ в препараты инсулина добавляют фенол и крезол и метилпарабен. Все дезинфицирующие вещества в тех концентрациях, в

которых они присутствуют в препаратах инсулина, не оказывают на здоровье никакого вредного влияния. Соли цинка, содержащиеся в этих препаратах, оказывают также антимикробное действие.

Эра человеческих инсулинов длительного действия закончилась в начале 2000 г., когда появился аналог инсулина человека длительного действия – гларгин, а затем детемир. Аналоги инсулина представляют собой уникальный инструмент для изучения зависимости между строением и активностью гормона.

Гларгин был первым аналогом инсулина длительного действия [3]. В молекуле данного препарата инсулина были произведены замены аминокислотных остатков аспарагина на глицин в положении 21 А-цепи и добавлены две молекулы аргинина в положении 30 В-цепи. Добавление двух молекул аргинина к С-концу В-цепи изменило изоэлектрическую точку от pH 5,4 до 6,7, молекула стала более растворимой при слабокислом pH и менее растворимой при физиологическом pH подкожных тканей. Сначала синтез молекулы гларгин происходит с помощью бактерий *E. coli*. Затем его очищают и добавляют в водный раствор, содержащий немного цинка и глицерин; также в раствор добавляют соляную кислоту, чтобы сделать pH раствора кислым, благодаря чему гларгин полностью растворяется в водном растворе.

После введения в подкожно-жировую клетчатку кислый раствор нейтрализуется с образованием микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль кривой «концентрация – время», а также большую длительность действия. После п/к введения начало действия наступает в среднем через 1 ч. Средняя продолжительность действия составляет 24 ч, максимальная – 29 ч. При однократном введении в течение суток устойчивая концентрация инсулина гларгин в крови достигается через 2–4 суток после введения первой дозы.

Существуют свидетельства того, что до появления инсулина продленного действия больные диабетом в целом были компенсированы намного лучше и имели меньше осложнений, чем после

По сравнению с НПХ гларгин имеет пролонгированный и более плоский профиль фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), что приводит к улучшению воспроизводимости и продлению дозозависимого окончания длительности действия до 24 ч. Клинические исследования показывают, что гларгин и НПХ имеют аналогичную эффективность в снижении уровня HbA1c, но гларгин обладает сниженным риском развития гипогликемии [4].

Детемир, другой аналог инсулина человека длительного действия, производится благодаря технологии рекомбинантной ДНК, но вырабатывается с помощью дрожжевых грибов вместо *E. coli*. Инсулин детемир также отличается от человеческого инсулина по своему строе-

нию: вместо одной аминокислоты треонин, которую убрали в положении 30 В-цепи, к аминокислоте лизин в положении 29 В-цепи присоединен остаток жирной кислоты (миристиновая кислота). В присутствии цинка и фенола инсулин детемир находится преимущественно в состоянии гексамера. Боковая цепочка остатка жирной кислоты усиливает агрегацию гексамеров, что замедляет абсорбцию инсулина. Приблизительно 98% детемира связывается с альбумином плазмы, что также замедляет действие инсулина [1].

Механизмы всасывания подкожно введенного инсулина в кровь неясны и по сей день. «Нефизиологическое» введение инсулина в подкожную жировую клетчатку при заместительной инсулинотерапии ставит нас перед рядом проблем [2]. Известно, что определенная часть введенного подкожно инсулина подвергается энзиматическому расщеплению. В норме это расщепление не превышает 10–20% от дозы введенного короткого инсулина. Однако описаны редкие формы инсулинорезистентности, развитие которых обусловлено активным распадом инсулина в местах введения. При этом чувствительность к инсулину сохраняется при его внутривенном введении. Также известно, что вариабельность всасывания подкожно введенного инсулина чрезвычайно велика и многие факторы могут оказывать на нее воздействие. Прежде всего такие локальные факторы, как наличие локального воспаления, местной аллергии, липодистрофий, могут непредсказуемо изменять кинетику всасывания препарата. Существенное значение имеют следующие факторы:

- техника инъекции инсулина (глубина инъекции), место инъекции (при введении в область живота на 30% быстрее, чем при введении в плечо, при введении в плечо на 41% быстрее, чем в бедро), физическое состояние препарата (температура, растворимость), кислотность препаратов (pH)

- состояние стресса (снижение скорости всасывания на 50%), увеличение объема вводимого инсулина (снижение скорости всасывания за счет местного вазоконстрикторного действия инсулина), мышечная работа.

Физиологическое значение базальной секреции инсулина состоит в поддержании уровня глюкозы натошак, в подавлении избыточной продукции глюкозы.

Идеальный базальный инсулин, вводимый извне, должен обеспечивать:

- плоский, беспиковый уровень глюкозы крови
- длительность действия более 24 ч, чтобы обеспечить режим введения 1 раз в сутки
- низкий риск гипогликемий.

В этом отношении аналоги инсулина длительного действия обладают значительными преимуществами. Изменения, внесенные в последовательность аминокислот и структуру молекул, значительно уменьшили абсорбцию препаратов из депо и имели следующие преимущества: уменьшились клинические показатели гипогликемии, включая ночные и тяжелые гипогликемии, появилась возможность однократного введения инсулина, снизилась вариабельность действия инсулина, что обеспечило более предсказуемый контроль гликемии.

Но некоторые проблемы все равно остаются. Так, при повышении дозы гларгина для снижения гликемии натошак периодически отмечаются ночные гипогликемии. У пациентов с выраженной инсулинорезистентностью введение больших доз инсулина невозможно без введения большого объема препарата подкожно, что влияет на всасывание препарата и, как следствие, вариабельность действия. Существующие шприц-ручки не позволяют ввести более чем 80 Ед инсулина в одной инъекции, что заставляет некоторых больных вводить инсулин два раза в сутки. В настоящее время появились новые препараты аналогов инсулинов человека длительного действия: деглудек с длительностью действия более 42 ч, биосимиляры гларгина – Базаглар (Abasaglar в Европе) и высококонцентрированный гларгин, содержащий 300 Ед в 1 мл (Gla-300). Необходимо отметить, что разработка новых аналогов базального инсулина длительного действия, таких как Gla-300, деглудек и пеглизпро, отражает потребность рынка в препаратах, которые обладают меньшей вариабельностью, обеспечивают пролонгированную концентрацию инсулина, а также реже вызывают гипогликемию. Считается, что перечисленные недостатки можно преодолеть путем создания аналогов с оптимальными показателями абсорбции, плоским пролонгированным профилем ФК, который позволит вводить препарат один раз в день. В связи с этим появились препараты концентрированного инсулина, такие как деглудек с концентрацией 200 Ед/мл, гларгин 300 Ед/мл, а также инсулин средней продолжительности действия (6–10 ч) с концентрацией 500 Ед/мл [5].

ГЛАРГИН 300 ЕД/МЛ

Инсулин гларгин 300 Ед/мл (Gla-300) был одобрен к применению в США, Европе и Японии в 2015 г. С 2016 г. препарат применяется в России. Показаниями к препарату является лечение сахарного диабета 1-го и 2-го типа (СД 1-го и 2-го типа) у лиц старше 18 лет. В препарате Gla-300 молекула гларгина осталась без изменений и имеет такую же аминокислотную последовательность, как и в Gla-100 [6, 7]. В результате метаболизма препарата образуются те же активные метаболиты. Gla-300 – это та же самая молекула гларгина, доставляющая то же количество инсулина, что и Gla-100, но в 1/3 объема – 300 единиц в 1 мл.

Увеличение концентрации гларгина до 300 Ед в 1 мл позволяет формировать более компактное подкожное депо с меньшей площадью поверхности соприкосновения преципитата, что увеличивает время, необходимое для работы подкожных пептидаз и приводит к более длительному и постепенному высвобождению препарата по сравнению с Gla-100.

Клиническую эффективность Gla-300 оценили в шести многоцентровых рандомизированных открытых 6-месячных клинических исследованиях фазы 3а в параллельных группах серии EDITION. Исследования EDITION охватили более 3 500 лиц с неконтролируемым диабетом, при этом исследования EDITION-1–3 включали лиц с

СД 2-го типа, а EDITION-4 – с СД 1-го типа. Исследования EDITION JP-1 и EDITION JP-2 провели среди японцев с СД 1-го типа и СД 2-го типа соответственно.

В исследовании EDITION-4 приняли участие 549 пациентов с СД 1-го типа, получавших базальный инсулин в сочетании с инъекциями прандиального инсулина, режим лечения которых предполагал введение препаратов Gla-300 ($n = 274$) или Gla-100 ($n = 275$) один раз в день утром или вечером с дополнительными инъекциями прандиального инсулина во время еды [8]. Около 80% пациентов получали инсулин гларгин до включения в исследование. Это было многоцентровое открытое рандомизированное исследование в параллельных группах длительностью 6 мес. Средний возраст пациентов составил 47 лет, длительность заболевания 21 год. Пациенты были обучены мониторингованию гликемии и регулярно (согласно требованиям протокола) проводили измерения гликемии 8 раз в сутки. Результаты исследования показали, что через 6 мес. лечения изменения средних значений HbA1c в обеих группах были одинаковыми. Также показатели гликемии в течение суток существенно не различались между группами, что доказывает сопоставимость эффектов гларгина 300 и 100 Ед/мл в регуляции гликемического контроля. Время выполнения инъекций (вечером или утром) не оказывало влияние на гликемический профиль, что позволяет персонально выбирать время инъекции. У пациентов с сахарным диабетом очень важно достигнуть хорошего контроля гликемии для минимизации риска микрососудистых осложнений. Риск развития гипогликемии является важным фактором, определяющим отношение пациента и приверженность к терапии сахарного диабета, что может привести к снижению уровня гликемического контроля в условиях реальной практики.

Общее количество гипогликемических состояний также было в целом одинаково в обеих группах, вместе с тем было отмечено, что в первые 8 недель после перевода пациентов на Gla-300 отмечалось снижение относи-

тельного риска ночных подтвержденных или тяжелых гипогликемий в группе Gla-300 на 31% (ОР 0,69 (95% ДИ от 0,53 до 0,91)). Было отмечено, что через 6 мес. наблюдения доза базального инсулина была несколько выше для Gla-300, а именно $0,47 \pm 0,22$ Ед/кг/сут в сравнении с $0,40 \pm 0,18$ Ед/кг/сут для Gla-100.

В клиническом исследовании EDITION JP-1 приняли участие представители японской популяции с СД 1-го типа ($n = 243$, средний возраст 45,2 года, длительность заболевания составила 13 лет, HbA1c – 8,1%). Пациенты были рандомизированы в зависимости от вида базального инсулина: Gla-300 или Gla-100, доза которого титровалась до достижения целевого уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН) 4,4–7,2 ммоль/л [9]. Через 6 мес. лечения изменения средних значений уровня HbA1c были одинаковы в обеих группах, при этом показатель среднего повышения массы тела был существенно ниже у пациентов, получавших Gla-300 (различие составило -0,6 кг; $p = 0,0347$). В данном исследовании, так же как и в других исследованиях EDITION, анализировались случаи подтвержденной гипогликемии со снижением гликемии $\leq 3,9$ ммоль/л (и отдельно $\leq 3,0$ ммоль/л) или тяжелые гипогликемии отдельно в ночные часы (с 0.00 до 5.59 утра) и в течение всех суток (24 ч). При анализе полученных данных было показано, что количество пациентов, испытавших гипогликемии, было меньше в группе Gla-300, при этом наибольшее различие наблюдалось в течение первых 8 недель исследования в ночные часы (табл.). Так, минимум один подтвержденный или тяжелый случай гипогликемии в ночное время на протяжении первых 8 недель лечения наблюдался у 43,4 и 61,2% участников групп Gla-300 и Gla-100 соответственно (ОР 0,71 (95% ДИ от 0,56 до 0,91)).

Несмотря на расширяющийся спектр режимов лечения, многим людям с СД 2-го типа в конечном счете необходима инсулинотерапия для достижения адекватного гликемического контроля [10]. Схемы инсулинотерапии и

Таблица. Количество случаев подтвержденной ($\leq 3,9$ ммоль/л) или тяжелой гипогликемии в исследовании EDITION JP-1

Период наблюдения		Ночная гипогликемия (с 0.00–5.59)		Гипогликемия в течение суток	
		Gla-300 N = 122	Gla-100 N = 121	Gla-300 N = 122	Gla-100 N = 121
В течение 6 мес. исследования	% больных с ≥ 1 событием	68,9	81,0	96,7	97,5
	ОР (95%ДИ)	0,85 (0,73–0,91)		0,99 (0,95–1,04)	
	Уровень событий в год	7,46	11,24	75,31	94,78
В течение первых 8 недель исследования	% больных с ≥ 1 событием	43,4	61,2	85,9	95,0
	ОР (95%ДИ)	0,71 (0,56–0,91)		0,91 (0,84–0,99)	
	Уровень событий в год	7,48	12,79	82,77	119,10
С 9-й недели до окончания исследования (по окончании 6 мес.)	% больных с ≥ 1 событием	61,7	73,7	94,2	93,2
	ОР (95%ДИ)	0,84 (0,7–1,0)		1,01 (0,95–1,08)	
	Уровень событий в год	7,45	10,53	71,86	83,58

время инициации во многом индивидуальны. Часто терапия только базальным инсулином является первым этапом при переходе на инсулинотерапию в связи с более низким риском индуцируемых гипогликемий и меньшей прибавкой в весе по сравнению с режимом многократных инъекций или терапией смешанными инсулинами [11]. По мере прогрессирования заболевания может быть необходима дополнительная терапия, а именно быстродействующий инсулин или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 [12]. Следовательно, базальный инсулин должен быть эффективным на различных этапах прогрессирования заболевания. Своевременному назначению инсулинотерапии препятствуют страх пациента перед необходимостью делать инъекции, а также риска гипогликемических состояний и повышения массы тела. Нежелательные эффекты инсулинотерапии можно минимизировать с помощью более разумного подхода к выбору индивидуальных целевых значений гликемии, а также при индивидуальном обучении пациентов технике инъекций инсулина, рациональному питанию, коррекции терапии при физических нагрузках и соблюдению правил профилактики купирования гипогликемических состояний.

Три исследования (фаза 3а) сравнили эффективность и безопасность Gla-300 с инсулином гларгин 100 ЕД/мл (Gla-100) в различающихся популяциях людей с СД 2-го типа [13].

■ EDITION-1 – больные с СД 2-го типа, имеющие недостаточный гликемический контроль на фоне интенсифицированной инсулинотерапии (базальный инсулин + постпрандиальный) в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) [14].

■ EDITION-2 – больные, которые получали ранее базальный инсулин в комбинации с ПССП [15].

■ EDITION-3 – участники ранее не получали инсулинотерапию, только ПССП [16].

Исследования имели схожий дизайн и не перекрывались. В связи с этим был проведен patient-level-метаанализ, который содержит сравнение 6-месячного профиля эффективности и безопасности препаратов Gla-300 и Gla-100 у пациентов с СД 2-го типа (всего 1 247 пациентов с СД 2-го типа получали Gla-300 и 1 249 – Gla-100). Данные объединенного анализа показали, что изменения HbA1c были сопоставимы в обеих группах и в среднем составили $1,02 \pm 0,03\%$. Общегодовое количество ночных подтвержденных или тяжелых гипогликемий было меньше в группе Gla-300 на 31% и в течение всех суток на 14%. В исследовании EDITION-2 снижение кумулятивной частоты ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за период наблюдения было статистически значимым и составило 48%. В исследовании EDITION-3 кумулятивная частота ночной подтвержденной и тяжелой гипогликемии между двумя группами статистически значимо не различалась. В исследовании EDITION-1 снижение кумулятивной частоты ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии за период исследования было статистически значимым и составило 25%. Снижение частоты случаев гипогликемии в большей степени наблюдалось в первые восемь недель лечения и продолжалось в дальнейшем.

Во всех исследованиях отмечалась незначительная прибавка массы тела (менее 1 кг) в обеих группах, она была несколько меньше в группе Gla-300 (в среднем на 0,28 кг (ДИ – -55–0,01, $p = 0,039$)).

Во всех трех исследованиях EDITION доза гларгина увеличивалась в обеих группах, особенно в первые 12 недель, и в целом оказалась выше примерно на 12% в группе Gla-300 (средняя доза гларгина 300 ЕД/мл составила $0,85 \pm 0,36$ ЕД/кг/день, гларгина 100 ЕД/мл – $0,76 \pm 0,32$ ЕД/кг/день).

Препараты инсулина длительного действия должны иметь небольшие колебания концентрации в течение суток и высокую воспроизводимость действия

Частота нежелательных явлений, регистрируемых во время исследований, была сопоставима в обеих группах. Наиболее часто отмечались такие нежелательные явления, как инфекции, желудочно-кишечные расстройства, нарушения опорно-двигательного аппарата нервной системы, а также общие расстройства. Осложнения в местах инъекции были зафиксированы у 2,4% участников в группе Gla-300 и у 3,1% в группе Gla-100.

Таким образом, в исследованиях EDITION-1–3 инсулин гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый с инсулином гларгин 100 ЕД/мл гликемический контроль у больных с СД 2-го типа с меньшей частотой эпизодов гипогликемии, особенно в ночные часы.

В исследование EDITION JP2, проведенном в Японии, были включены пациенты с СД 2 [17]. Пациенты получали (после проведения рандомизации) в качестве базального инсулина гларгин 300 ЕД/мл и 100 ЕД/мл, соответственно, в комбинации с ПССП, затем были рандомизированы на 2 группы в зависимости от концентрации гларгина. Средний возраст составил 60,8 лет, ТИМ – 25,3 кг/м², средняя длительность СД 14,0 лет. Длительность исследования составила 6 мес., и титрация инсулина производилась до достижения целевых параметров гликемии 4,4–5,6 ммоль/л. Результаты исследования показали, что инсулин гларгин 300 ЕД/мл обеспечивает такой же гликемический контроль с меньшим риском гипогликемических состояний, особенно в первые 8 недель терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл имеет более плавный и длительный профиль фармакокинетики и фармакодинамики.

При СД 1-го типа аналоги инсулина пролонгированного действия предназначены для установления и поддержания постоянной концентрации инсулина в течение суток и имитации тем самым эндогенной секреции инсулина. При СД 2-го типа они дополняют неадекватную секрецию инсулина. Препараты инсулина длительного действия должны иметь небольшие колебания концентрации в течение суток и высокую воспроизводимость действия. Вариации

бельность инсулина может быть оценена с позиции оценки изменений фармакокинетики и фармакодинамики, однако параметром, в наибольшей степени отражающим вариабельность инсулина, является концентрация препарата в крови. Так, фармакодинамика во многом зависит от индивидуальной чувствительности пациента к инсулину.

Вариабельность действия и метаболические эффекты инсулина гларгин в концентрации 300 Ед/мл изучали у 50 пациентов с СД 1-го типа в ходе 24-часового зугликемического клэмпа [18]. До проведения клэмпа пациенты вводили исследуемый инсулин 1 раз в день в дозе 0,4 Ед/л на протяжении 5 дней. Дизайн исследования был составлен с целью оценить вариабельность действия инсулина в течение суток и на протяжении нескольких дней.

Действие инсулина имело практически линейный характер на протяжении 24 ч с низкой вариабельностью действия в течение 24 ч. Средняя вариабельность за 24 ч составила 1,8 (1,6–2,1) мкЕд/мл. Средняя концентрация инсулина составила 11,3 (9,6–13,8) мкЕд/мл, что близко к физиологической – 10 мкЕд/мл, отношение максимальной к минимальной концентрации – 1,8 (1,5–2,1).

Воспроизводимость действия инсулина в различные дни была высокая: средний показатель внутрииндивидуальной вариабельности инсулина в течение суток составил 17% с коэффициентом вариабельности концентрации препарата между участниками 34,8%.

В целом был сделан вывод, что гларгин 300 Ед/мл обеспечивает прогнозируемое, равномерное действие в течение 24 ч с незначительным колебанием концентрации препарата и высокой воспроизводимостью действия [19].

В ходе 36-часового клэмпа было показано, что инсулин гларгин в концентрации 300 Ед/мл обеспечивал строгий контроль уровня глюкозы в крови (поддерживает гликемию менее ≤ 105 мг/дл) приблизительно на 6 ч дольше по сравнению с GLA-100, в среднем в течение 30 ч. Гларгин 300 Ед/мл обладал более стабильными показателями фармакокинетики и имел более длительный срок действия, чем GLA-100 (до 36 ч) [20].

В настоящее время инсулин гларгин 300 Ед/мл выпускается в шприц-ручках объемом 1,5 мл. При переходе с инсулина гларгин 100 Ед/мл на гларгин 300 Ед/мл первоначальная доза может быть прежней, однако в дальнейшем для достижения индивидуальных целевых показателей гликемии может потребоваться увеличение дозы гларгина 300 Ед/мл. При обратном переходе доза должна быть уменьшена (примерно на 20%), в дальнейшем возможна коррекция дозы.

Новый препарат нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином. Смешивание приводит к изменению профиля действия препарата во времени и вызывает преципитацию.

Накоплен многолетний положительный опыт применения гларгина 100 Ед/мл, доказана сердечно-сосудистая и онкологическая безопасность препарата. Гларгин нового поколения имеет более ровный и пролонгированный профиль действия со сравнимой с инсулином 100 Ед/мл эффективностью, с меньшим риском гипогликемических состояний. Применение гларгина 300 Ед/мл позволит увеличить количество пациентов, достигающих своих индивидуальных целей лечения, и повысит приверженность пациентов лечению.



ЛИТЕРАТУРА

- Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. МИА, Москва, 2011.
- Инсулинотерапия. Пособие для врачей. Под редакцией И.И. Дедова. Москва, 2003.
- Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet*, 2000, 356: 443–445.
- Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28: 950–955.
- Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2016, 12: 389–400.
- Wang F, Zassman S, Goldberg PA. rDNA insulin glargine U300 – a critical appraisal. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2016, 9: 425–441.
- New insulin Glargine 300U/ml for the treatment of type 1 and type 2 Diabetes mellitus. Jennifer Goldman and John R White. *Annals of Pharmacotherapy*, 2015, 49(10): 1153–1161.
- Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, Riddle MC. New Insulin Glargine 300Units/mL versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*, 2015, 38: 2217–2225. DOI: 10.2337/dc15-0249.
- Matsuhsa M, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T, on behalf of the EDITION JP 1 study group. New insulin glargine 300 U/mL: glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with type 1 diabetes mellitus (EDITION JP 1). 50th Annual meeting of the European Association for the Study Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September 2014. 2014: Abstract 975.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й вып.). *Сахарный диабет*, 2015, 18(15): 1–112.
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF and Paul SK, for the 4-T Study Group. Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1736–47.
- Standards of Medical Care in Diabetes. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl. 1): S64–S74. DOI: 10.2337/dc17-S011.
- Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2015, 17(9): 859–867.
- Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2755–2762.
- Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*, 2014, 37(12): 3235–3243.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes. Metab.*, 2015, 17(4): 386–394.
- Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T, on behalf of the EDITION JP 2 study group. Glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with type 2 diabetes mellitus receiving new insulin glargine 300 U/ml in combination with OADs (EDITION JP 2). 50th Annual meeting of the European Association for the Study Diabetes, Vienna, Austria, 15–19 September 2014. 2014: Abstract 976.
- Becker RH, Nowotny I, Teichert L et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes. Metab.*, 2015, 17(3): 261–267.
- Bolli GB and DeVries JH. New Long-Acting Insulin Analogs: From Clamp Studies to Clinical Practice. *Diabetes Care*, 2015, 38: 541–543. DOI: 10.2337/dc14-2314.
- Becker RH, Dahmen R, Bergmann K et al. New insulin glargine 300 Units/mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units/mL-1. *Diabetes Care*, 2015, 38(4): 637–643.

ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО НАРУЖНОГО СРЕДСТВА

При аллергодерматозах нарушение кожного барьера, увеличение трансэпидермальной потери воды, изменение pH ведут к снижению защитных механизмов кожи, вследствие чего отмечается повышенная восприимчивость кожи к инфекциям. Развитие осложнений предопределило интерес к совершенствованию наружной терапии. В статье представлен краткий обзор литературных данных о высокой терапевтической активности и хорошей переносимости топического средства Тридерм. При сравнении с оригинальным препаратом у дженериков выявлены отличия в структурно-механических свойствах, что влияет на показатели биодоступности. Собственное сравнение терапевтической эффективности и переносимости показало, что Тридерм более эффективен, а по переносимости сопоставим с Акридермом ГК.

Ключевые слова: Тридерм, лекарственные формы, Акридерм ГК, эффективность и переносимость.

I.V. KHAMAGANOVA, MD, Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
TOPICAL MEDICINES IN THE TREATMENT OF ALLERGODERMATOSIS

Skin lesions, increased transepidermal water loss, changes in pH in patients with allergodermatosis lead to a decrease in the protective mechanisms of the skin that makes individuals more susceptible to infections. The development of complications predefined the interest in improving topical therapy. The article presents a brief review of the literature data on high therapeutic activity and good tolerability of the topical drug Triderm. When compared with the original drug, the generics revealed differences in the structural and mechanical properties, which affects bioavailability. A comparison of therapeutic efficacy and tolerability has shown that Triderm is more effective, and comparable to Akriderm GK in terms of tolerability.

Keywords: Triderm, pharmaceutical forms, Akriderm GK, efficacy and tolerability.

В настоящее время отмечен значительный рост и повсеместное распространение аллергических дерматозов [1–3]. Развитие осложнений при этих заболеваниях предопределило интерес к совершенствованию наружной терапии. Нарушение кожного барьера, увеличение трансэпидермальной потери воды, изменение pH ведут к снижению защитных механизмов кожи, вследствие чего отмечается повышенная восприимчивость кожи к инфекциям [4]. Изменение микробиоты кожи способствует постоянной сенсибилизации организма за счет антигенной активности микробных суперантигенов [5]. Суперантигены *Staphylococcus aureus* стимулируют клетки Лангерганса и Т-клеточную пролиферацию, а также действуют как аллергены, усиливающие воспаление, что ведет к снижению барьерной функции кожи, способствует вторичному инфицированию, распространению бактериальной и грибковой инфекции. Осложнения, обусловленные *Staphylococcus aureus*, относятся к числу наиболее частых при аллергодерматозах [6–8]. Так, атопический дерматит сопровождается избыточным ростом *Staphylococcus aureus* [9]. Распространенность бактериальной инфекции имеет положительную корреляцию с длительностью заболевания, степенью выраженности зуда [10]. Высокая частота развития вторичного инфицирования аллергодерматозов, нарушения врожденного и адаптивного иммунитета поддерживают хроническое течение, способствуют снижению качества жизни пациентов. Хорошо известно течение вторичной пиодермии, сопровождающееся усилением воспалительной реакции, пустулизацией, распространением серозно-гнойных и гнойно-геморрагических корок на поверхности и по периферии

очагов [11, 12]. Кроме того, описан случай развития абсцесса головного мозга, обусловленного *Staphylococcus aureus* [13].

Наряду с бактериями, определенную роль в патогенезе и клинических проявлениях аллергодерматозов играет и микотическая инфекция. В современных публикациях обсуждается роль рода *Malassezia*, представители которого могут быть прямыми возбудителями инфекционных осложнений либо выполнять роль триггера в патогенезе аллергодерматозов [14–16].

Кроме того, при микробной экземе развитие кандидоза кожи и слизистых может быть связано с предшествующей антибиотикотерапией [17].

Различные исследования бактериальной и микотической флоры при аллергодерматозах позволили обосновать применение топических комбинированных препаратов [11, 12, 18].

Оптимальным выбором является препарат Тридерм, отличающийся комплексным воздействием на очаги аллергодерматозов, осложненных вторичной инфекцией. Состав препарата и его свойства изучены всесторонне. Тридерм не содержит опасных парабенов, обладающих раздражающим действием [19, 20].

В Российской Федерации используются такие лекарственные формы, как крем и мазь. В 1 г крема содержится: активные вещества: бетаметазона дипропионат – 0,643 мг (эквивалентно 0,5 мг бетаметазона), клотримазол – 10 мг, гентамицин сульфат – в эквиваленте 1,0 мг (1000 ME) гентамицина основания; вспомогательные вещества: вазелин – 150 мг, пропиленгликоль – 100 мг, цетостеариловый спирт – 72 мг, парафин

жидкий – 60 мг, макрогола цетостеарат – 22,5 мг, бензиловый спирт – 10 мг, натрия дигидрофосфат дигидрат – 2,995 мг, фосфорная кислота – 0,03 мг, фосфорная кислота или натрия гидроксид до установления pH, вода очищенная q.s. до 1,0 г.

Крем позволяет быстро купировать острые воспалительные процессы.

В 1 г мази содержится: активные вещества: бетаметазона дипропионат – 0,643 мг (эквивалентно 0,5 мг бетаметазона), клотримазол – 10 мг, гентамицин сульфат – в эквиваленте 1,0 мг (1000 МЕ) гентамицина основания; вспомогательные вещества: парафин жидкий – 50,0 мг, парафин мягкий белый q.s. до 1,0 г.

Мазевая основа позволяет проникать лекарственным компонентам в более глубокие слои. Мазь показана при воспалительных процессах, не сопровождающихся мокнутием.

Три основных компонента Тридерма обладают противовоспалительным, антибактериальным, антимикотическим действием.

Бетаметазон дипропионат оказывает противовоспалительное, противозудное, противоаллергическое и антиэкссудативное действие.

Клотримазол оказывает противогрибковое действие за счет нарушения синтеза эргостерина, являющегося составной частью клеточной мембраны грибов, активен в отношении *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur*.

Гентамицин действует бактерицидно и обеспечивает высокоэффективное местное лечение первичных и вторичных бактериальных инфекций кожи. Будучи антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов, активен в отношении грамотрицательных бактерий: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*; грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* (коагулаза – положительные, коагулаза – отрицательные и некоторые штаммы, продуцирующие пенициллиназу).

Высокая частота развития вторичного инфицирования аллергодерматозов, нарушения врожденного и адаптивного иммунитета поддерживают хроническое течение, способствуют снижению качества жизни пациентов

Подобный состав препарата предопределил его высокую эффективность при аллергодерматозах, показанную в многочисленных наблюдениях [11, 12, 19].

Противопоказаниями к применению Тридерма являются: повышенная чувствительность к какому-нибудь из компонентов препарата, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные поствакцинальные реакции, открытые раны, детский возраст (до 2 лет). При беременности препарат назначается только в тех случаях, когда ожидаемый эффект достоверно превосходит риск применения. При необхо-

димости назначения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного кормления.

Производство Тридерма осуществляется в Европе с использованием самого современного оборудования по высоким современным стандартам GMP. Физико-химическая структура стабильна и сохраняется при температуре тела [20].

В настоящее время предложены препараты – дженерики Тридерма. При сравнении с оригинальным препаратом выявлены отличия в структурно-механических свойствах (вязкость, предельное напряжение сдвига). Так, Тридерм крем сохраняет структурно-механические свойства при температуре тела, а при применении крема Акридерм ГК структурно-механические свойства при температуре тела нарушаются. Выявленные различия могут отражаться на показателях биодоступности оригинального и воспроизведенных препаратов [21].

С целью оценки эффективности и безопасности Тридерма в виде крема и мази проведено сравнение его эффекта и переносимости с дженерическим препаратом Акридерм ГК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в настоящее исследование являлись:

- 1) клинические признаки атопического дерматита либо истинной экземы в стадии обострения;
- 2) степень тяжести атопического дерматита от 20 до 60 баллов SCORAD либо степень тяжести истинной экземы от 20 до 50 баллов EASI;
- 3) возраст старше 2 лет.

Критериями исключения являлись:

- 1) состояние эритродермии;
- 2) гиперчувствительность к компонентам применяемых средств;
- 3) возраст младше 2 лет;
- 4) наличие любого состояния, которое может создать неоправданный риск нанесения вреда здоровью пациента;
- 5) терапия системными глюкокортикоидными средствами, топическими ингибиторами кальциневрина, средствами, восстанавливающими целостность кожного барьера и увлажняющими в течение предшествующих 4 недель;
- 6) терапия топическими кортикостероидными препаратами в течение предшествующих 3 недель.

В ходе исследования была обязательной регистрация любых нежелательных явлений для дальнейшей оценки безопасности исследуемых препаратов.

Под нашим наблюдением в основной группе находилось 58 пациентов в возрасте от 17 до 35 лет, в том числе 31 женщина, 27 мужчин. Атопический дерматит диагностирован у 32 пациентов, истинная экзема – у 26 пациентов. Давность заболевания составляла от 1 месяца до 20 лет. Все пациенты ранее получали повторные курсы лечения, включавшие антигистаминные, десенсибилизирующие средства, топические препараты, содержавшие глюкокортикоиды, АСД (3-я фракция), мочевину, нафталан,

ихтиол. 12 пациентов ранее получали физиотерапевтическое лечение (UVB 311). На момент осмотра у всех имелись признаки экзацербации кожного процесса, усиление зуда, расстройства сна.

Диагноз «атопический дерматит» был поставлен на основании основных и дополнительных модифицированных критериев Hanifin J.M. & Rajka G.:

- зуд кожи,
- возрастные изменения характерных поражений кожи,
- хроническое рецидивирующее течение,
- наличие атопических заболеваний у пациента и/или его родственников,
- начало в раннем возрасте,
- сезонность обострений,
- обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, irritants, пищевые продукты, эмоциональный стресс),
- сухость кожи,
- белый дермографизм,
- склонность к кожным инфекциям,
- хейлит,
- симптом Денье – Моргана,
- гиперпигментация кожи периорбитальной области,
- повышение содержания общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке,
- эозинофилия периферической крови.

Три основных компонента Тридерма обладают противовоспалительным, антибактериальным, антимикотическим действием

На заднебоковых поверхностях шеи, в локтевых сгибах, на тыльной поверхности кистей, в подколенных впадинах имелись симметричные эритематозно-сквамозные очаги с выраженной лихенификацией, инфильтрацией, трещинами, экскориациями на поверхности, покрытыми серозно-гнойными и гнойно-геморрагическими корочками.

Диагноз «истинная экзема» был поставлен на основании симметричного расположения очагов поражения с нечеткими границами на кистях с заходом на предплечья, в 12 случаях – на кистях и стопах. На фоне островоспалительной эритемы располагались микровезикулы, экссудативные папулы, точечные эрозии. Инфильтрация очагов была разной степени выраженности. Поверхность очагов была покрыта серозными и серозно-гнойными корками. У пациентов отмечался красный дерматографизм.

В динамике оценивали следующие показатели: Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ или The Dermatology Life Quality Index (DLQI)), шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и EASI (Eczema Area and Severity Index). Результат ДИКЖ может варьироваться от 0 до 30 баллов, максимальное значение индекса составляет 30. Чем ближе показатель ДИКЖ к этой отметке, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента. У всех пациентов основной группы отмечалось снижение качества жизни: ДИКЖ в среднем составлял

$14,8 \pm 4,2$ балла. У больных атопическим дерматитом индекс SCORAD составил $32,2 \pm 5,5$. У пациентов с истинной экземой индекс EASI составил $18,5 \pm 6,0$ балла.

Контрольную группу составили 24 пациента, в том числе 12 – с атопическим дерматитом, 12 – с истинной экземой. Клиническая характеристика, возрастные и гендерные особенности были сопоставимы с таковыми в основной группе.

У пациентов контрольной группы отмечалось снижение качества жизни: ДИКЖ в среднем составлял $14,9 \pm 3,3$ балла. У больных атопическим дерматитом индекс SCORAD составил $31,7 \pm 7,5$. У пациентов с истинной экземой индекс EASI составил $17,9 \pm 6,0$ балла.

Лечение проводили в условиях стационара. Всем пациентам в основной и в контрольной группе была назначена гипоаллергенная диета, исключение контакта с возможными бытовыми аллергенами, антигистаминные препараты.

Пациенты основной группы наружно применяли Тридерм в виде крема – на островоспалительные очаги поражения, а также в виде мази – на инфильтрированные участки без островоспалительных явлений.

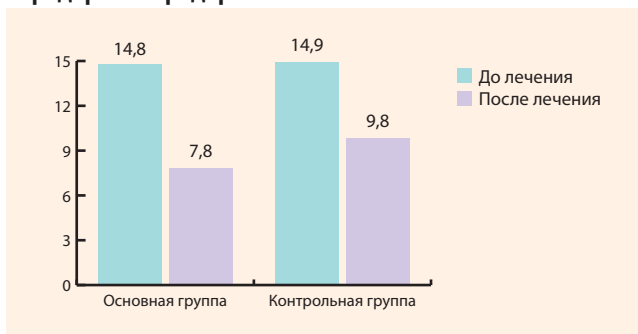
Пациенты контрольной группы наружно применяли Акридерм ГК также в виде крема – на островоспалительные очаги поражения, в виде мази – на инфильтрированные участки, без островоспалительных явлений.

Лечение в среднем проводилось в течение 14 дней. В процессе лечения оценку состояния пациентов проводили ежедневно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов в основной и контрольной группах было отмечено выраженное уменьшение зуда, эритемы, отека на 2-й день применения топических средств. В основной и контрольной группах в дальнейшем регресс высыпаний постепенно продолжался. К 5-му дню лечения самочувствие всех пациентов основной группы улучшилось, уменьшился зуд. Через 7–10 дней применения Тридерма в виде крема и/или мази отмечался полный регресс островоспалительных явлений, ночной сон был восстановлен. На 12–14-й день у всех пациентов отмечено значительное улучшение. После лечения в основной группе ДИКЖ улучшился и составил $7,8 \pm 5,5$ (рис. 1). SCORAD снизился до $8 \pm 1,0$ (рис. 2). EASI снизился до $7,1 \pm 0,5$ (рис. 3).

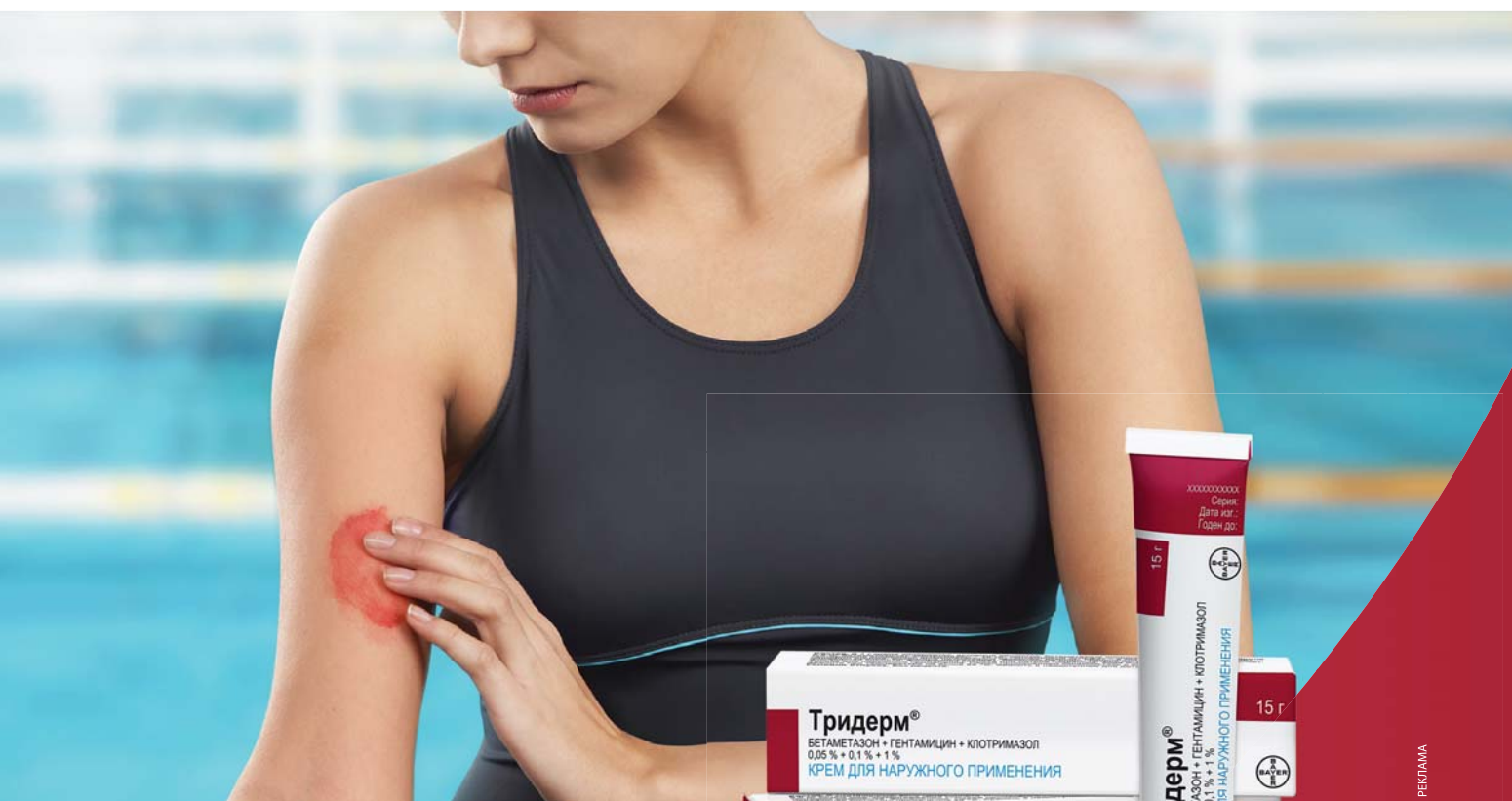
Рисунок 1. Динамика ДИКЖ у пациентов, получавших Тридерм и Акридерм ГК



Тридерм®



УМЕНЬШЕНИЕ ГИПЕРЕМИИ, ЗУДА И ОТЕКА
ПРИ ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕРМАТИТАХ.
ОТМЕЧЕНО С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ*



**БЫСТРО*
ВОЗДЕЙСТВУЕТ
на источник воспаления**



АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел. 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02

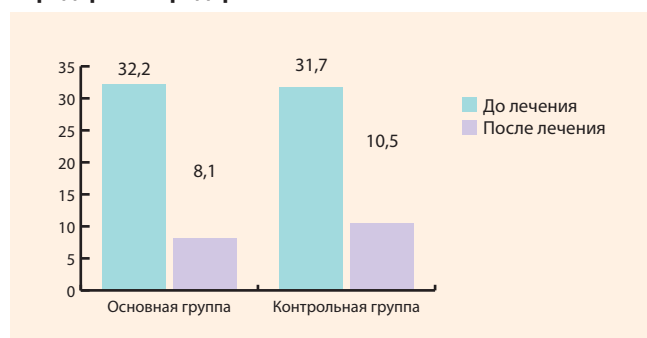
*К 3-му дню лечения препаратом Тридерм отмечались исчезновение отека, угасание эритемы, инфильтрации, прекращение экссудации, значительное уменьшение зуда, по данным Анисимова Л. А., Сидоренко О. А. Топические стероидные препараты элоком и Тридерм в терапии atopического дерматита у детей // РМЖ. – 2000. – Том 8, № 6. – С. 570–571. Данилов С. И., Пирятинская В. А. Топические глюкокортикостероиды нового поколения в наружной терапии дерматозов // РМЖ. – 2006. – Том 8, № 13–14. – С. 257–260.

Тридерм®. Мазь/крем для наружного применения. МНН, или группировочное название: бетаметазон + гентамицин + клотримазол. Показания к применению: дерматозы, осложненные инфекциями, или при подозрении на такие инфекции, в том числе простой и аллергический дерматит, atopический дерматит (в том числе диффузный нейродермит), ограниченный нейродермит, экзема, дерматомикозы (дерматофитии, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи; простой хронический лишай. Способ применения и дозы: наносить тонким слоем на всю пораженную поверхность кожи и окружающую ткань два раза в день. Продолжительность терапии зависит от размера и локализации поражения, а также реакции пациента. Если клиническое улучшение не наступает после трех-четырех недель лечения, необходимо уточнение диагноза. Противопоказания: детский возраст до двух лет, повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, кожные поствакцинальные реакции, мазь – также для открытых ран. Побочное действие: очень редко – чувство жжения, эритема, экссудация, нарушение пигментации и зуд; побочные эффекты, встречающиеся при применении местных ГКС, клотримазола и гентамицина. Применение во время беременности и лактации: с осторожностью (особенно в первом триместре), только в случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. При назначении в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного кормления. Особые указания: детям назначают только по строгим показаниям и под врачебным контролем. Наблюдались перекрестные аллергические реакции с аминогликозидными антибиотиками. Любые побочные эффекты, встречающиеся при применении системных ГКС, могут отмечаться и при местном применении ГКС, в особенности у детей. Использование окклюзионных повязок и нанесение на поврежденные кожные покровы способствует усилению абсорбции активных действующих веществ и повышает риск развития системных побочных эффектов. При длительном использовании отмену препарата рекомендуется проводить постепенно. Рег. номер – мазь: П N013503/01, инструкция по применению от 30.05.2016; крем: П N013502/01, инструкция по применению от 19.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

L.RU.MKT.CC.08.2017.1919

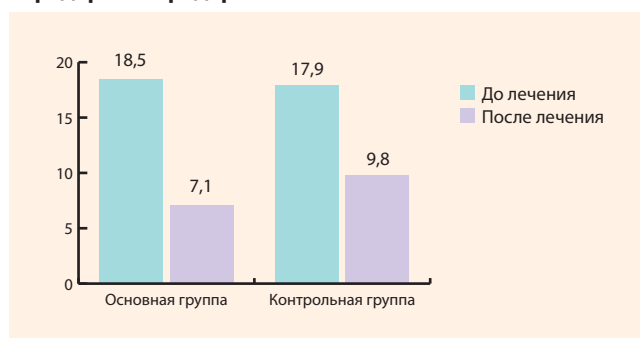
Рисунок 2. Динамика SCORAD у пациентов, получавших Тридерм и Акридерм ГК



В контрольной группе после выраженного улучшения в начале терапии регресс высыпаний несколько замедлился. Отчетливое улучшение самочувствия, связанное с уменьшением зуда, было достигнуто к 8–9-му дню терапии. На 15–16-й день терапии у 14 пациентов отмечено значительное улучшение, у 10 – улучшение состояния. После лечения в контрольной группе ДИКЖ улучшился и составил $9,8 \pm 5,5$ (рис. 1). SCORAD снизился до $10,5 \pm 1,0$ (рис. 2). EASI снизился до $8,9 \pm 0,5$ (рис. 3).

Таким образом, ДИКЖ, индексы SCORAD, EASI в основной группе пациентов, получавших Тридерм, улучшались более значительно, чем у пациентов контрольной группы, получавших препарат-дженерик.

Рисунок 3. Динамика EASI у пациентов, получавших Тридерм и Акридерм ГК



Терапию все пациенты в двух группах переносили хорошо, побочных реакций и нежелательных явлений ни в одном случае отмечено не было.

Ни в основной, ни в контрольной группе не было отмечено какого-либо отрицательного воздействия проводимой терапии на показатели периферической крови, мочи.

Полученные нами результаты подтверждают ранее описанную высокую терапевтическую эффективность и безопасность применения Тридерма при аллергодерматозах. При сравнении с Акридермом ГК оригинальный препарат оказался эффективнее. Оба препарата (Тридерм и Акридерм ГК) хорошо переносились пациентами, побочных реакций и нежелательных эффектов отмечено не было.



ЛИТЕРАТУРА

- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66(Suppl 1): 8-16. doi: 10.1159/000370220.
- Gough H, Grabenhenrich L, Reich A et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015 Aug, 26(5): 431-7. doi: 10.1111/pai.12410.
- Lee KS, Oh IH, Choi SH, Rha YH. Analysis of Epidemiology and Risk Factors of Atopic Dermatitis in Korean Children and Adolescents from the 2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5142754. doi: 10.1155/2017/5142754.
- Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017, 177(2): 513-521. doi: 10.1111/bjd.15410.
- Totté J, de Wit J, Pardo L, Schuren F, van Doorn M, Pasmans S. Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial). *Trials*, 2017, 18(1): 404. doi: 10.1186/s13063-017-2118-x.
- Barnes TM, Greive KA. Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema. *Australas J Dermatol*, 2013, 54(4): 251-8. doi: 10.1111/ajd.12015.
- Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017, 177(2): 513-521. doi: 10.1111/bjd.15410.
- Harris V, Smith SD. Lifting the biofilm lid on the antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017, 177(2): 347-348. doi: 10.1111/bjd.15692.
- Totté J, de Wit J, Pardo L, Schuren F, van Doorn M, Pasmans S. Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial). *Trials*, 2017, 18(1): 404. doi: 10.1186/s13063-017-2118-x.
- Wang X, Shi XD, Li LF, Zhou P, Shen YW. Classification and possible bacterial infection in outpatients with eczema and dermatitis in China: A cross-sectional and multicenter study. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(35): e7955. doi: 10.1097/MD.00000000000007955.
- Тамразова О.Б., Новосельцев М.В. Экзематозные поражения кистей рук. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2016, 1: 85-92.
- Кочергин Н.Г., Олисова О.Ю. Комбинированная наружная терапия при atopическом дерматите. *Фарматека*, 2017, 54: 44-49.
- MacGillivray ME, Fiorillo L. An Unanticipated Complication of Atopic Dermatitis. *Pediatr Emerg Care*, 2017 Apr 18. doi: 10.1097/PEC.0000000000001105.
- Metin A, Dilek N, Demireven DD. Fungal infections of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol*, 2015, 33(4): 437-47. doi: 10.1016/j.cldermatol.2015.04.005. Epub 2015 Apr 7.
- Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija- Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*, 2016, 55(5): 494-504. doi: 10.1111/ijd.13116. Epub 2015 Dec 29.
- Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Kuskunovic-Vlahovljak S, Baljic R. Distribution of Malassezia Species in Patients with Different Dermatological Disorders and Healthy Individuals. *Acta Dermatovenereol Croat*, 2016 Dec, 24(4): 274-281.
- Соколова Т.В., Григорян С.А., Мокроносова М.А. Особенности течения и ведения больных микробной экземой, осложненной кандидозом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2007, 1: 13-20.
- Львов А.Н. Пропедевтические основы комбинированной наружной терапии при дерматозах сочетанной этиологии. *Клиническая дерматология и венерология*, 2016, 1: 78-84.
- Данилов С.И., Пирятинская В.А. Топические глюкокортикостероиды нового поколения в наружной терапии дерматозов. *РМЖ*, 2000, 6: 257.
- Инструкция по применению препарата Тридерм (©Байер, последнее обновление 28 августа 2017).
- Молохова Е.И., Сорокина Ю.В. Сравнительное изучение реологических характеристик оригинального препарата тридерм и его дженериков в форме крема. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014, 5-6: 3-5.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol. Suppl*, 1980, 92: 44-47.

ПИРИТИОН ЦИНКА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА:

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обзор посвящен патогенетическому обоснованию применения препарата активированного пиритиона цинка при atopическом дерматите. Подробно рассматриваются основные механизмы формирования патологического процесса при atopическом дерматите: наследственная предрасположенность, нарушения барьерной функции кожи и иммунологическая дисфункция, приводящие к развитию и поддержанию хронического воспаления. Обсуждается роль ионов цинка в патогенезе atopического дерматита. Детально анализируются результаты основных клинических исследований применения препарата активированного пиритиона цинка при atopическом дерматите, его положительного влияния на такие симптомы, как зуд, кожные проявления, микробиом кожи и тяжесть течения заболевания.

Ключевые слова: atopический дерматит, лечение, пиритион цинка.

R.S. FASSAKHOV, MD, Prof., Kazan (Volga) Federal University of the Ministry of Education and Science of Russia
ZINC PYRITHIONE IN COMBINATION THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS: PATHOGENETIC SUBSTANTIATION AND RESULTS OF STUDIES

The review is devoted to the pathogenetic substantiation of the use of the activated zinc pyrithione agent in atopic dermatitis. The main mechanisms of formation of the pathological process in atopic dermatitis are explained in more details: hereditary predisposition, violations of the barrier function of the skin and immunological dysfunction leading to the development and persistence of chronic inflammation. The role of zinc ions in the pathogenesis of atopic dermatitis is discussed. The article presents the detailed analysis of the main clinical studies of the activated zinc pyrithione agent in atopic dermatitis, its positive effect on such symptoms as itching, skin manifestations, skin microbioma and severity of the disease course.

Keywords: atopic dermatitis, treatment, zinc pyrithione.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атопический дерматит (АД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. АД представляет важную медико-социальную проблему, значимость которой определяет высокая и растущая заболеваемость, составляющая в детском возрасте, по данным зарубежных исследователей, до 20% [2]. Распространенность симптомов АД у детей в различных регионах РФ по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) составила от 6,2 до 15,5%. Повторные (через 5 лет) исследования распространенности симптоматики АД в рамках этой программы демонстрируют увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции РФ [1].

Особенностью этого хронического заболевания является начало в раннем детском возрасте – у 60% первые признаки заболевания появляются до года, а у 90% – до 5 лет [3, 4]. У большинства больных с возрастом симптомы АД разрешаются, однако у 10–30% симптомы персистируют на протяжении всей жизни [5].

Хроническое рецидивирующее течение АД требует проведения регулярных терапевтических мероприятий, включая в т. ч. местную и системную фармакотерапию.

Современная терапия АД основана на представлениях о воспалительной природе заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ АД

В результате многочисленных исследований убедительно продемонстрировано, что в развитии АД принимают участие три ведущих механизма: наследственная предрасположенность, нарушения функционирования эпителиального барьера и иммунная дисрегуляция, приводящих к развитию хронического воспалительного процесса в коже [6].

Наследственная предрасположенность играет важную роль в развитии АД. Об этом свидетельствуют высокая степень конкордантности (77% у однояйцевых близнецов и лишь 15% у двуяйцевых [7], а также двукратное увеличение риска болезни у ребенка, один из родителей которого страдает atopией. Важное значение имеет предрасположенность в atopии: приблизительно 80% пациентов с АД имеют повышенные уровни сывороточного IgE [8].

Последние исследования в области наследственной природы АД выявили не менее 19 значимых локусов, включая потенциальное вовлечение Т-хелперов 2-го типа (Th2), цитокинов (KIF3A/IL-4/IL13), рецепторов семейства IL-1 (IL1RL1/IL18R1/IL18RAP) и белков кожного барьера, в частности филаггрина [10–12]. В отличие от больных АД с нормальным уровнем IgE, у страдающих АД с повышен-

ным IgE отмечается более тяжелое течение, а также выявляющиеся мутации в гене филаггрина и нарушенная барьерная функция кожи [9, 13–15].

Нарушение барьерной функции кожи. Кожный барьер играет решающую роль в защите от микробного вторжения и проникновения аллергенов.

Эпидермальный барьер состоит из корнеоцитов, расположенных в двухслойном липидном матриксе. Он обеспечивает механическую защиту и представляет собой сложную систему, поддерживающую водно-липидный баланс кожи, блокируя потерю необходимых веществ и воды, а также защищая от проникновения токсинов, патогенных микроорганизмов и аллергенов в более глубокие слои кожи [16]. Дефекты в функционировании эпидермального барьера в значительной степени способствуют запуску и поддержанию воспаления кожи в АД.

Кожа при АД характеризуется повышенной трансэпидермальной потерей воды, а дефект в терминальной дифференцировке кератиноцитов приводит к снижению содержания керамидов и филаггрина – важнейшего фактора эпителиального барьера [17].

Филаггрин (*от* англ. filament aggregating protein) относится к классу структурных белков, которые были изолированы из рогового слоя. Филаггрин специфически взаимодействует с промежуточными филаментами, в частности с кератинами, создавая структурную матрицу, «сшивает» кератиновые филаменты, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Барьерная функция обеспечивается агрегацией кератиновых волокон вне клетки, образуя роговой слой. Мономерный филаггрин связывается с кератином и другими промежуточными белками – филаментами кератинового цитоскелета, образуя тесные связи, таким образом, происходит коллапс и уплощение клеток на поверхности рогового слоя с образованием чешуек. Филаггрин способствует образованию белково-липидного конверта ороговевших клеток, который заменяет плазматическую мембрану при дифференциации кератиноцитов, перекрестно связанных трансглутаминазой. При этом образуется барьер, предотвращающий потерю воды и минимизирующий проникновение аллергенов и микроорганизмов [18].

Мутации в гене филаггрина определяют полную или частичную потерю функций, что нарушает темпы конечной дифференцировки эпидермиса, состояние эпидермального дифференцировочного комплекса, делают кожу более чувствительной к действию внешних факторов и предрасполагают к тяжелому течению АД [19, 20].

Иммунологические механизмы, приводящие к формированию и поддержанию воспалительного процесса при АД. Дисфункция барьера кожи и сдвиг иммунных реакций в направлении Th2/Th22 являются основной аномалией при АД. Генетические мутации гена филаггрина, способствующие нарушению барьерной функции и потере воды, приводят к повреждению эпидермиса, который начинает активно высвобождать тимусный стромальный лимфопоэтин – TSLP, запускающий иммунный ответ Th2-/Th22-типа, и этот процесс значительно ускоряется во время прогрессирования заболевания, например, от острой к

хронической стадии, при которой в процесс активно вовлекаются также и Th1-клетки. Th2-цитокины (IL-4 и IL-13) стимулируют В-клетки к продукции IgE-антител к аллергенам. Кроме того, IL-4, IL-13 и IL-22 являются сильными супрессорами экспрессии филаггрина, что усугубляет нарушение барьерной функции [21].

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ МЕСТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ АД

В комплексном лечении АД современные алгоритмы наружной терапии предполагают использование топических препаратов глюкокортикостероидов (ГКС) в течение непродолжительного времени для купирования обострений с последующим применением их по требованию (эпизодически) или переходом на другие средства, например ингибиторы кальциневрина (ступенчатый подход) для длительной поддерживающей терапии [1, 22]. Эффективность и безопасность ГКС при надлежащем использовании хорошо известна, однако побочные эффекты, свойственные данному классу лекарственных средств, значительно ограничивают их длительное применение [23].

Приверженность к местной терапии является ключевой проблемой при АД, и зачастую именно плохая приверженность является непосредственной причиной неудовлетворительных результатов лечения [24].

Стероидофобия, особенно выраженная среди родителей страдающих АД детей раннего возраста, может приводить к низкой комплаентности, неудовлетворенности терапией и, как следствие, отсутствию эффекта от лечения и низкому качеству жизни всей семьи и больного ребенка [25, 26].

Стероидофобия является частым, сложным и широко распространенным явлением. По данным исследования, проведенного в 1998 г. в Ноттингеме (Великобритания), 70% взрослых пациентов и 73% родителей детей с АД испытывали опасения по поводу ГКС [25]. Опрос, проведенный в 2009 г. во Франции, показал, что аналогичные опасения испытывают 81% родителей детей с АД, а 36% признались в плохой приверженности к лечению [27]. По данным южнокорейских исследователей, в 2013 г. опасения по поводу применения ГКС высказывали 67,5% родителей детей с АД [28].

В связи с этим поиск других терапевтических подходов к купированию воспаления и снижению симптоматики при АД остается актуальной проблемой.

Роль цинка в патогенезе АД

Цинк играет значительную роль в поддержании нормального состояния кожи, а дефицит этого металла сопровождается разнообразными поражениями и ухудшением заживления ран [29, 30].

Известно, что цинк является важным микроэлементом, активно вовлекаемым в регуляторные процессы в иммунной системе. Он входит в состав около 400 ферментов и более 2000 белков [31]. Клетки иммунной системы имеют высокую скорость пролиферации, апоптоза и дифференцировки, и цинк играет важную роль во всех этих про-

цессах. Активация Т-клеток, а также дифференцировка Т-хелперных (Th) клеток в субпопуляции (Th1, Th2, Th17, регуляторные Т-клетки (Treg)) находятся под влиянием гомеостаза цинка. Острый дефицит цинка сопровождается развитием дерматитов [32].

Экспериментальное моделирование на животных показало, что диета с дефицитом цинка вызвала ухудшение барьерной функции и приводила к развитию схожих с АД поражений кожи [33]. Развивающийся с возрастом дефицит цинка приводит к дисрегуляции адаптивного иммунитета, что проявляется в увеличении продукции провоспалительных цитокинов и сдвига баланса Th-клеток в сторону Th2-ответа, а также влияет на функцию дендритных клеток [32, 34].

Низкий уровень цинка приводит к нарушению работы мембранных барьеров, увеличивая трансэпидермальную потерю воды, что вызывает сухость кожи и облегчает проникновение аллергенов [35]. Недавнее исследование продемонстрировало благоприятный эффект 8-недельного курса содержащих цинк (12 мг) пероральных таблеток на течение АД, показатель потери воды по TEWL и выраженность зуда и нарушения сна, оцениваемые по ВАШ [35].

Исходя из этого, использование цинк-содержащих препаратов в местной терапии АД с патогенетической точки зрения представляется вполне оправданным, в связи с чем они нашли свое место в современных руководствах по лечению АД [1, 22].

Одним из представителей этой группы лекарственных средств является активированный пиритион цинка (АПЦ), зарегистрированный в РФ под названием Скин-кап.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АПЦ ПРИ АД

Новосибирскими исследователями было проведено изучение терапевтической эффективности и безопасности применения препарата Скин-кап при АД в открытом несравнительном исследовании у 21 подростка в возрасте 12–16 лет (пролиферативный вариант течения АД с локальным кожным процессом, легкое течение – у 6 пациентов, распространенный и диффузный процесс, среднетяжелое и тяжелое течение – у 15 больных, осложненные формы (стрептостафилодермии) – у 10 пациентов) [36].

Крем Скин-кап применяли наружно 2–3 раза в день от 14 дней до 2 мес. Во время лечения других наружных средств не назначали. В динамике терапии оценивали течение АД по шкале SCORAD.

В результате проведенной терапии индекс SCORAD при локальных формах снизился в 3,8 раза (исходно – $20,5 \pm 4,8$ балла, через 1 мес. – $5,4 \pm 0,1$ балла), при диффузных – в 2,5 раза (исходно – $38,9 \pm 8,2$ балла, через 1 мес. – $15,6 \pm 3,8$ балла, $p < 0,05$).

Оценка общей терапевтической эффективности препарата Скин-кап показала, что положительное лечебное действие было достигнуто у 91,7% пациентов.

Н.Г. Короткий и соавт. детально исследовали влияние терапии АПЦ на отдельные проявления АД у 45 детей

разных возрастных групп с АД различной степени тяжести в соответствии со шкалой SCORAD [37].

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клинической ремиссии, значительному улучшению, улучшению, без эффекта, ухудшению – и отражали в виде графика изменения значения SCORAD во времени на 7, 14 и 21-й день от начала исследования.

На фоне проводимой терапии у большинства больных с АД зуд значительно уменьшался к 5-му дню и исчезал к 11–15-му дню лечения при тяжелом течении заболевания. При легкой и средней степени тяжести АД зуд значительно уменьшался или исчезал уже к 5–7-му дню терапии.

Эритема при легком течении АД исчезала или значительно уменьшалась к 3-му дню, при среднетяжелом течении – к 5–10-му, при тяжелом течении заболевания – к 15–20-му дню терапии. Шелушение исчезало при легком течении АД к 5–7-му дню, у больных со среднетяжелым или тяжелым течением значительное уменьшение шелушения на фоне применения АПЦ отмечали к 10-му дню применения АПЦ, которое полностью исчезало к 14–15-му дню лечения. Папулезная инфильтрация разрешалась при легком течении АД к 7-му, при среднетяжелом течении АД – к 12–14-му, при тяжелом течении АД – к 14–21-му дню терапии.

Полная клиническая ремиссия была достигнута у 35 из 45 включенных в исследование детей с АД, значительное улучшение – у 8 и улучшение – у 2 пациентов.

Среди исследований эффективности АПЦ особое место занимает проведенный в соответствии с современными требованиями доказательной медицины протокол «КАДЕТ» – российское многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [38].

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности АПЦ в лечении АД у детей. 94 пациента в возрасте от 1 года до 16 лет были рандомизированы в 2 группы, получающие АПЦ или плацебо 2 раза в день на протяжении 21 дня. Разрешалось применение ТГКС и антигистаминных препаратов по потребности при сохраняющихся симптомах дерматита. Оценивалась динамика кожного зуда по ВАШ, количество пациентов с потребностью в дополнительном использовании ТГКС, снижение индекса SCORAD по сравнению с исходным, снижение степени тяжести АД по шкале IGA на 7, 14 и 21-й день лечения, а также через 2 нед. после прекращения терапии.

Влияние на зуд. В группе пациентов, получавших препарат АПЦ, уменьшение выраженности кожного зуда происходило быстрее, чем в группе плацебо, начиная с 7-го дня и сохранялось на протяжении всего курса терапии. У пациентов, получавших лечение АПЦ, доля дней с полным отсутствием кожного зуда более чем в 2 раза превышала этот показатель, полученный в группе сравнения. Снижение выраженности кожного зуда сопровождалось уменьшением нарушений сна: показатель нарушения сна у больных, получавших АПЦ, оказался существенно меньше величины этого показателя во 2-й группе пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном уменьшении выраженности кожного зуда и нарушений

сна в процессе лечения препаратом АПЦ, что может рассматриваться как один из значимых его эффектов в лечебном действии при АД.

Влияние на выраженность других симптомов АД. По истечении 3-й нед. исследования показатель в группе пациентов, прошедших курс лечения препаратом АПЦ, был в 1,6 раза ниже, чем у больных, получавших плацебо. Клиническое улучшение в обеих группах пациентов подтверждает и динамика показателя оценки степени тяжести заболевания по шкале IGA (Investigator's Global Assessment).

Изменение потребности в приеме антигистаминных препаратов. Хотя доля пациентов, у которых возникала потребность в купировании симптомов кожного зуда с помощью антигистаминных препаратов к 21-му дню лечения, в группе больных, получавших АПЦ, практически не изменилась, составив 23,78 и 22,81% соответственно, однако существенно (в 3,2 раза) снизилась продолжительность приема препаратов. В группе сравнения доля пациентов, нуждавшихся в дополнительном приеме антигистаминных препаратов, выросла в 2,2 раза, а также отмечено увеличение продолжительности приема этих препаратов.

Изменение потребности в дополнительном приеме ТГКС. Применение АПЦ приводит к существенному снижению потребности в применении ТГКС. На 14-й день терапии среди пациентов, у которых возникала дополнительная потребность в этих препаратах, 78,57% больных получали плацебо. Стероид-замещающий эффект сохранялся и через 2 нед. после отмены АПЦ: потребность в дополнительном применении ГКС в группе получавших АПЦ оставалась в 2,5 раза ниже, чем в группе больных, получавших плацебо.

Результаты исследования убедительно продемонстрировали, что применение АПЦ у больных АД достоверно уменьшает выраженность кожного зуда и степень тяжести заболевания, что приводит к снижению потребности в использовании ТГКС и антигистаминных препаратов.

Важную роль в поддержании воспаления и утяжелении клинических проявлений при АД играет присоединение инфекции [39–41].

Дополнительные микробиологические исследования, проведенные у этих пациентов, показали, что до начала терапии в обеих группах у 80% больных выявлялась грибковая, а у 60% – бактериальная (*S. aureus*) колонизации. По окончании 3 нед. терапии в группе больных, получавших активный препарат, было отмечено значительное снижение колонизации как дерматофитами *Trichophyton*, так и *S. aureus* [42].

Полученные результаты согласуются с выводами других работ. По данным М.А. Мокроносковой с соавт., почти у 70% больных АД, получавших монотерапию АПЦ, отмечено снижение колонизации кожи *Staph aureus*. Полная элиминация достигалась у 20,75% пациентов, что сочеталось с высокой клинической эффективностью и формированием стойкой – до 8 мес. – ремиссией по окончании курса [43].

Также было показано, что у детей с АД в возрасте от 1 года до 3 лет, имеющих рецидивирующее течение

болезни и устойчивость к противоаллергической терапии, дополнительное введение в терапевтический режим АПЦ в течение 3 нед. приводило к положительному клиническому эффекту в 85,5% случаев [44]. У больных отмечался регресс индекса SCORAD в 3,2 раза (с 64 до 21,3), а также была достигнута стойкая ремиссия заболевания. Результаты микологического обследования по окончании лечения были отрицательными в 94% случаев, что подтверждает полученные ранее данные о противогрибковом эффекте АПЦ in vitro [44, 45]. Схожие результаты были получены в работах Мокроносковой и Маланичевой, а также в исследовании, проведенном в смешанной возрастной популяции: в группе больных в возрасте от 2 до 35 лет применение АПЦ сопровождалось как лучшим терапевтическим эффектом, так и лучшей микробиологической эффективностью в сравнении с ТГКС и было сопоставимо с комбинацией последних с пovidон-йодом [46–48].

Наряду с результатами клинической эффективности АПЦ, представляет интерес исследование Н.Г. Короткого с соавт., в котором проведена в т.ч. и сравнительная оценка удовлетворенности родителей терапией, которую получают дети со среднетяжелым АД при применении АПЦ и любых других средств наружной терапии в рамках ступенчатого подхода [49]. Научная работа была приближена к реальной клинической практике и проводилась в трех клинических центрах: два в Москве и один в Санкт-Петербурге.

В исследование было включено 80 детей с АД среднетяжелого течения (индекс SCORAD от 15 до 40 баллов) в возрасте 1–6 лет, не получавших АПЦ когда-либо ранее и не применявших ТГКС и пимекролимус в течение 2 нед. до включения в исследование. Дети первой группы получали, наряду с препаратами традиционной терапии, АПЦ в форме 0,2%-ного крема 2 раза в день в течение 42 ± 2 дней, участники второй группы – только традиционную терапию.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов, получавших АПЦ, дополнительное назначение ТГКС не потребовалось, тогда как в группе стандартного подхода на протяжении 1-й нед. исследования ТГКС были назначены 80% пациентов, а в течение всех 6 нед. наблюдения в разные его периоды – 83% больных.

При применении АПЦ все родители (100%) были уверены в безопасности и эффективности лечения своих детей, в группе стандартного подхода доля таких родителей составила 71%.

Родители пациентов, получавших АПЦ, значительно чаще характеризовали использовавшийся терапевтический режим как простой (ОШ = 19,7; 95%-ный ДИ 2,44–158,9; $p < 0,001$) и считали, что смогут самостоятельно пользоваться разработанным планом действий после окончания исследования (ОШ = 48,6; 95%-ный ДИ 6,07–388,4; $p < 0,001$). В ходе исследования также были установлены причины неудовлетворенности родителей терапией АД, которую получают их дети. В группе стандартного подхода 39% родителей указали на сомнения в безопасности используемых препаратов, тогда как среди родителей, чьи дети получали АПЦ, таких было всего 3% ($p < 0,001$).



Первый на защите кожи¹!



УНИКАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА



АКТИВИРОВАННЫЙ
ПИРИТИОН **Zn**



Линия препаратов премиум класса для лечения хронических дерматозов²

- Эффективность сопоставима с наружными ГКС³
- Антибактериальное, противовоспалительное и противогрибковое действие
- Высокий профиль безопасности³
- Крем и аэрозоль Скин-кап разрешены для детей с 1 года

www.skincap.ru

¹ Первый по продажам в стоимостном выражении среди брендов, содержащих Пиритион цинк за 2016, по данным ЗАО «Группа ДСМ». Не обладает профилактическим действием.

² Указанных в ИМП препаратов Скин-кап.

³ А.А. Кубанов, Ф.И. Петровский. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение. // Вестник дерматологии и венерологии, 2009.- N 5. – С. 35-42.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ проведенных исследований показал, что препарат АПЦ обладает доказанным терапевтическим эффектом при АД, существенно уменьшая зуд и выраженность кожных проявлений, что приводит к улучшению качества сна, а также уменьшению потребности в симптоматическом применении антигистаминных препаратов и ТГКС. Наряду с выраженной эффективностью, для препарата

характерен высокий профиль безопасности, который положительно оценивают родители страдающих АД детей, что приводит к улучшению приверженности к терапии.

Приведенные выше клинические исследования проводились с использованием препарата Скин-кап (или относятся к активированной молекуле пиритиона цинка). Согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ», активированная молекула до 50 раз стабильнее в сравнении со стандартным ПЦ.



ЛИТЕРАТУРА

- ## ЛИТЕРАТУРА
1. Клинические рекомендации «Атопический дерматит у детей». Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 60 с. М., 2016.
 2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66(Suppl 1): 8-16.
 3. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jarón AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*, 1994;30: 35-9.
 4. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15: 221-9.
 5. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*, 2012, 31(3 Suppl): S18-22.
 6. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci*, 2013, 50: 923-1811 (13): 55-8.
 7. Schultz Larsen FV, Holm NV. Atopic dermatitis in a population based twin series. Concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1985, 114: 159.
 8. Martel BC, Litman T, Hald A, Nørsgaard H, Lovato P, Dyring-Andersen B, et al. Distinct molecular signatures of mild extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2016, 25: 453-9.
 9. Brennkneijer EF, Spuls PJ, Legierse CM, Lindeboom R, Smitt JH, Bos JD. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58: 407-14.
 10. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2009, 41: 596-601.
 11. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2011, 44: 187-92.
 12. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 2012, 44: 1222-6.
 13. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, et al. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J Dermatol Sci*, 2012, 67: 37-43.
 14. Weidinger S, Rodríguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, Illig T, et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2007, 127: 724-726.
 15. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2010, 162: 83-90.
 16. Van Smeden J, Bouwstra JA, Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol*, 2016; 49: 8–26.
 17. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009, 129: 1892-1908.
 18. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*, 2012, 132: 751–762.
 19. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 280–291.
 20. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 792–799.
 21. Furue M, Chiba T, Tsuji G et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International*, 2017, 66: 398-403.
 22. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(1): 116-32.
 23. Bewley A. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br J Dermatol*, 2008, 158: 917-920.
 24. Sokolova A, Smith SD. Factors contributing to poor treatment outcomes in childhood atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*, 2015, 56: 252-257.
 25. Charman C, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2000, 142: 931–936.
 26. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic dermatitis. *Health Technol Assess*. 2000, 4: 1–191.
 27. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*, 2011, 165: 808-814.
 28. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical corticosteroid phobia among parents of children with atopic eczema in Korea. *Ann Dermatol*, 2015, 27: 499-506.
 29. Lansdown AB. Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1995, 25(5): 397-462.
 30. Rowlands C.G., Danby F.W. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrrithione. *Am. J. Dermatopathol.*, 2000, 22(3): 272–276.
 31. Andreini C, Banci L, Bertini I, et al. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res*, 2006, 5: 196-201.
 32. Maywald M, Rink L. Zinc homeostasis and immunosenescence. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 29: 24-30.
 33. Takahashi H, Nakazawa M, Takahashi K, et al. Effects of zinc deficient diet on development of atopic dermatitis-like eruptions in DS-Nh mice. *J Dermatol Sci*, 2008, 50: 31-9.
 34. Rink L, Haase H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol*, 2007, 28: 1-4.
 35. Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, et al. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2014, 94: 558-62.
 36. Казначеева Л.Ф., Молокова А.В., Казначеев К.С. и др. Патогенетическое обоснование наружной терапии атопического дерматита у детей. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 2: 95-98.
 37. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Современная наружная терапия хронических воспалительных заболеваний кожи у детей (опыт клинического применения препарата Скин-кап) *Педиатрия*, 2008, 87(4): 90-95.
 38. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Пиритион цинка (Скин-кап) в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Российский аллергологический журнал*, 2007, 2: 75-81.
 39. Hepburn L, Hijnen DJ, Sellman BR et al. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Br J Dermatol*, 2017 Jul, 177(1): 63-71.
 40. Arora S K, Dewan P, Gupta P. Microbiome: Paediatricians' perspective. *Indian J Med Res*, 2015, 142(5): 15–24.
 41. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*, 2014, 4: 33.
 42. Коростовцев Д.С., Пампура А.Н., Фассахов Р.С., Сукманская Е.С., Петровских Ф.И. Клиническая эффективность и антимикробная активность пиритиона цинка при атопическом дерматите у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2009, 6(1): 64-69.
 43. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П., Кашаева О.В. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *St. aureus* и течение атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 1: 58-61.
 44. Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В., Глушко Н.И. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей, осложненного микотической инфекцией. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 2: 90-93.
 45. Nenoff P, Haustein UF. Effect of anti-seborrheic substances against *Pityrosporum ovale* in vitro. *Hautarzt*, 1994, 45(7): 464-467.
 46. Мокроносова М.А., Пыж В.В., Кашаева О.В. и др. Терапевтический эффект активированного цинка пиритиона у больных с синдромом атопического дерматита/экземы с сенсибилизацией к дрожжеподобным грибам. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 3: 83–87.
 47. Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В., Глушко Н.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности местной терапии атопического дерматита у детей при сочетанном поражении кожи и слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida*. *Аллергология*, 2006, 4: 14–19.
 48. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал*, 2004, 1: 58-61.
 49. Короткий Н.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. Уверенность родителей в эффективности и безопасности лечения атопического дерматита у детей. Сравнение активированного пиритиона цинк с другими вариантами наружной терапии в рамках ступенчатого подхода. *Педиатрическая фармакология*, 2009, 6 (3): 67-71.

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ –

КЛЮЧ К ЛЕЧЕНИЮ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Идиопатическое бесплодие (ИБ) составляет до 30% мужского бесплодия. Антиоксиданты эмпирически использовались при лечении ИБ на основе их способности улучшать репродуктивную функцию, угнетенную оксидативным стрессом (ОС), часто встречающимся у этих пациентов. Основная цель обзорной статьи состояла в том, чтобы сообщить об обоснованности имеющихся данных, подтверждающих использование антиоксидантов. Было показано, что антиоксиданты, такие как глутатион, витамины Е и С, карнитины, коэнзим-Q10, N-ацетилцистеин, селен, цинк, фолиевая кислота и ликопин, уменьшают повреждение спермы, вызванное ОС. Хотя строгие научные данные в форме двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований ограничены, последние систематические обзоры и метаанализы сообщили о положительном эффекте антиоксидантов на параметры спермы и показатели рождаемости. Для подтверждения эффективности и безопасности антиоксидантной терапии в лечении ИБ требуются дополнительные рандомизированные контролируемые исследования с целью определения эффективной дозировки, сроков лечения, необходимых для улучшения параметров спермы, наступления беременности и рождения здорового ребенка.

Ключевые слова: идиопатическое мужское бесплодие, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия.

R.I. OVCHINNIKOV, PhD in medicine, A.Yu. POPOVA, PhD in medicine, S.I. GAMIDOV, MD, Prof., A.V. KVASOV
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ANTIOXIDANT THERAPY IS THE KEY TO THE TREATMENT OF IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

Idiopathic infertility (II) accounts for up to 30% of male infertility. Antioxidants were empirically used in the treatment of II based on their ability to improve reproductive function suppressed by oxidative stress (OS), which was often found in these patients. The review article was aimed to report the validity of available data confirming the use of antioxidants. Antioxidants such as glutathione, vitamins E and C, carnitines, coenzyme Q10, N-acetylcysteine, selenium, zinc, folic acid and lycopene have been shown to reduce sperm damage caused by OS. Although rigorous scientific evidence in the form of double-blind, placebo-controlled clinical trial is limited, recent systematic reviews and meta-analyses showed a positive effect of antioxidants on sperm parameters and fertility rates. There is, however, a need for further investigation with randomised controlled studies to confirm the efficacy and safety of antioxidant therapy in the medical treatment of idiopathic male infertility as well as the need to determine the effective dose of each compound to improve semen parameters, fertilisation rates and healthy pregnancy outcomes.

Keywords: idiopathic male infertility, oxidative stress, antioxidant therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодный брак – отсутствие беременности у партнерши в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения – встречается примерно у 15% пар во всем мире [1]. К мужскому фактору бесплодия относятся состояния, при которых обнаруживается изменение параметров спермы или половой/эякуляторной функции. Его доля среди пар составляет около 40–50% [2]. Почти в 30% случаев определенная этиология данных изменений не идентифицирована, и, следовательно, она обозначена как мужское идиопатическое бесплодие (ИБ) [3]. Однако даже при этом может быть применена терапия, направленная на лечение мужского фактора бесплодия.

В последние несколько лет прогресс в развитии диагностических методов оценки функции спермы несколько приблизил нас к пониманию механизмов, приводящих к аномальному сперматогенезу при ИБ. Оксидативный стресс (ОС) широко исследовался, и обнаружилось, что он играет негативную роль в функциони-

ровании сперматозоидов. Активные формы кислорода (АФК) представляют собой кислородсодержащие химически активные молекулы, которые при нормальных физиологических условиях полезны для функции спермы. К ним относятся способствование реакции капацитации, регуляция созревания сперматозоидов и развитие клеточных сигнальных путей. Тем не менее при более высоких уровнях АФК было показано, что они индуцируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), повреждение ДНК сперматозоидов и апоптоз. Чтобы преодолеть эти нежелательные последствия, АФК естественным образом стабилизируются или дезактивируются антиоксидантной системой организма. Однако, когда возникают избыточные количества АФК или когда антиоксидантная система выходит из строя, развивается состояние ОС. Сперматозоиды особенно уязвимы для ОС, поскольку они не обладают необходимыми цитоплазматическими антиоксидантными системами восстановления, и их мембрана богата полиненасыщенными жирными кислотами, что делает их восприимчивыми к ОС-индуцированному ПОЛ [4, 5].

20–40% бесплодных мужчин имеют значительно более высокий уровень АФК в сперме по сравнению с фертильными мужчинами [6]. Кроме того, были обнаружены значительные отрицательные корреляции между параметрами ОС и качеством спермы, скоростью оплодотворения, эмбриональным развитием и частотой наступления беременности. Aktan et al. сравнили 28 мужчин с ИБ и 14 фертильных мужчин и обнаружили значительно более высокие уровни маркеров ОС в группе ИБ [7].

20–40% бесплодных мужчин имеют значительно более высокий уровень АФК в сперме по сравнению с фертильными мужчинами

Таким образом, уменьшение ОС можно считать потенциальным ключом к терапии ИБ у таких больных, хотя не утихают споры о ее фактической клинической пользе. Это связано главным образом с тем, что исследования, изучающие антиоксидантные формы, выявили значительные различия в дозировке или комбинациях активных веществ, а также в результатах лечения. В этом обзоре мы

стремимся исследовать обоснование использования различных антиоксидантных веществ и доказательства их клинической эффективности.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ ПРИ ИБ

Антиоксиданты – это соединения, которые организм получает при приеме определенных видов продуктов или нутрицевтиков. Они часто назначаются для лечения мужского бесплодия, главным образом потому, что они легко доступны как безрецептурные натуральные добавки. Антиоксиданты существуют в двух формах: ферментативные антиоксиданты (они включают глутатион-пероксидазу/редуктазу, супероксиддисмутазу и каталазу) и неферментные антиоксиданты, которые главным образом получают из пищевых добавок [8]. Среди всех доступных антиоксидантов наиболее часто назначаемые соединения включают витамины Е и С, карнитин, N-ацетилцистеин, селен и цинк (табл.).

Эмпирическое применение антиоксидантов для пациентов с ИБ нацелено на улучшение параметров спермы и тем самым повышение вероятности зачатия. Хотя достоверность такой концепции была отмечена в клинической

Таблица. Характеристика основных антиоксидантов, влияние на показатели спермы и обоснование доказательности [27]

Соединение	Суточная доза, мг	Механизм защитного действия	Описанные эффекты	Уровень доказательности
Глутатион	600	Входит в состав ГТП Удаляет продукты ПОЛ и H_2O_2	Улучшение всех параметров спермы	С
Витамин Е	20–400	Нейтрализует свободные гидроксильные радикалы и супероксидные анионы	↑ концентрации ↑ подвижности сперматозоидов ↓ ОС ↓ фрагментации ДНК сперматозоидов	В
Витамин С	500–1000	Нейтрализует гидроксид, супероксид и пероксид водорода	↑ подвижности сперматозоидов ↓ ОС ↓ фрагментации ДНК сперматозоидов	С
Карнитины	500–1000	Источник энергии, обеспечивающий подвижность и созревание сперматозоидов	Улучшение всех параметров спермы ↑ частоты наступления беременности	В
Коэнзим Q-10	100–600	Стабилизирует и защищает клеточную мембрану от ОС	Значительное ↑↑ концентрации ↑↑ подвижности сперматозоидов	А
N-ацетилцистеин	30–60	Предшественник глутатиона Удаляет свободные радикалы	↑ подвижности сперматозоидов ↓ ОС	В
Селен	0,05–0,2	Входит в состав специфической группы протеинов (селеноэнзимов) Помогает сохранить структурную целостность сперматозоидов	Улучшение всех параметров спермы ↓ ОС	С
Цинк	0,05–0,25	Антиапоптотические и антиоксидантные свойства Протективный эффект для структуры сперматозоидов	Улучшение всех параметров спермы ↑ частоты наступления беременности	С
Фолиевая кислота	0,25–0,5	Роль в синтезе ДНК и правильной работе клеточных функций, удаляет свободные радикалы	Значительное ↑↑ концентрации сперматозоидов ↑ частоты наступления беременности	С
Ликопин	2–8	Инактивирует атомарный (синглетный) кислород	Улучшение всех параметров спермы ↑ частоты наступления беременности	С

практике, научно приемлемые доказательства, демонстрирующие преимущества антиоксидантной терапии в больших контролируемых исследованиях человека, недостаточны. Использование антиоксидантов у пациентов с ИБ в значительной степени основывается на эффектах защиты, которую каждый антиоксидант обеспечивает против ОС. Следующие антиоксиданты были отобраны на основании имеющихся доказательств их использования, особенно у бесплодных мужчин с ИБ.

Глутатион является неотъемлемой частью фермента глутатион-пероксидазы (ГТП). Естественный антиоксидант ГТП обеспечивает основную эндогенную антиоксидантную защиту от ПОЛ в яичках и их придатке. Благодаря инактивации пероксидов липидов и перекиси водорода (H_2O_2) этот фермент обеспечивает защиту для липидных компонентов, таким образом, сохраняя жизнеспособность и подвижность сперматозоидов. Исследования подтвердили значительное уменьшение уровня ГТП у бесплодных мужчин по сравнению с фертильным контролем [9].

Витамин Е (α -токоферол) представляет собой органическое жирорастворимое соединение, расположенное главным образом в клеточных мембранах. Это мощный антиоксидант, способный инактивировать свободные гидроксильные радикалы и супероксидные анионы, тем самым уменьшая ПОЛ, инициируемое АФК на уровне плазматических мембран. Поэтому этот антиоксидант защищает компоненты мембран сперматозоидов от повреждения ОС. Установлена прямая связь между уровнями витамина Е в семенной плазме и процентом подвижных сперматозоидов в сперме. Кроме того, более низкие уровни витамина Е наблюдались в сперме бесплодных мужчин [10].

Активные формы кислорода представляют собой кислородсодержащие химически активные молекулы, которые при нормальных физиологических условиях полезны для функции спермы. К ним относятся способствование реакции капацитации, регуляция созревания сперматозоидов и развитие клеточных сигнальных путей

Витамин С является водорастворимым соединением, концентрация которого в семенной плазме в 10 раз выше, чем в сыворотке крови. Он способен нейтрализовать радикалы гидроксила, супероксида и перекиси водорода, тем самым обеспечивая защиту от эндогенного окислительного повреждения. Более низкие уровни витамина С и более высокие уровни АФК наблюдались в семенной плазме мужчин с астенозооспермией. Кроме того, витамин С имел значительную дозозависимую положительную корреляцию с подвижностью и морфологией сперматозоидов [11].

Карнитин является еще одним водорастворимым антиоксидантом, участвующим в метаболизме сперматозоидов, и считается источником энергии, активно участву-

ющим в подвижности сперматозоидов. Исследования *in vitro* подтвердили этот эффект, когда сперматозоиды, культивируемые в средах, содержащих карнитин, демонстрировали более высокую подвижность и жизнеспособность по сравнению с контролем [12].

Использование антиоксидантов у пациентов с ИБ в значительной степени основывается на эффектах защиты, которую каждый антиоксидант обеспечивает против ОС

Было обнаружено, что у мужчин с патозооспермией значительно более низкие уровни карнитина в их сперме. Основными формами, используемыми при лечении мужского бесплодия, являются L-карнитин и ацетил-L-карнитин [13].

Коэнзим Q10 (CoQ-10) является важным антиоксидантом почти для всех тканей организма и встречается в высоких концентрациях в митохондриях сперматозоидов, играющих неотъемлемую роль в производстве энергии. Его участие в клеточном дыхании и производстве энергии оправдывает его использование для улучшения антиоксидантной активности и подвижности сперматозоидов. Было обнаружено, что уровни CoQ-10 в семенной плазме имеют линейную корреляцию с количеством сперматозоидов и их подвижностью [14].

В нескольких исследованиях было оценено влияние CoQ-10 на параметры спермы у пациентов с ИБ. Safarinejad назначил 212 мужчинам с ИБ перорально 300 мг Co-Q10 или плацебо в течение 26 нед. Он продемонстрировал статистически значимое увеличение концентрации и подвижности сперматозоидов при терапии CoQ-10 ($p = 0,01$), а также сообщил о положительном влиянии CoQ-10 у мужчин на спонтанную беременность у супруги [15].

N-ацетилцистеин представляет собой аминокислоту, которая проявляет антиоксидантные свойства после превращения в организме в цистеин, который является предшественником глутатиона. Он также способен напрямую снижать ОС за счет удаления свободных радикалов [16].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании рандомизировано 468 мужчин ИБ на четыре группы: 200 мкг селена, 600 мг N-ацетилцистеина, 200 мкг селена + 600 мг N-ацетилцистеина и плацебо. Авторы сообщили о значительном улучшении всех параметров спермы в группах селена и N-ацетилцистеина с синергизмом в комбинированной группе. Кроме того, была установлена зависимость от дозы положительная корреляция между суммой концентраций селена/N-ацетилцистеина и средней концентрацией сперматозоидов ($r = 0,67$, $p = 0,01$), подвижностью ($r = 0,64$, $p = 0,01$) и процентом нормальной морфологии ($r = 0,66$, $p = 0,01$) [17].

Хотя вышеупомянутые исследования обосновывают использование N-ацетилцистеина у мужчин с ИБ для улучшения качества спермы, не было исследовано изменение сроков наступления беременности.

Селен является важным микроэлементом, участвующим в сперматогенезе. Он обеспечивает защиту ДНК сперматозоидов от повреждения ОС. Механизм до конца не ясен. Считается, что селен увеличивает функцию биологического глутатиона, поскольку он является основным компонентом определенной группы белков, называемых селеноферментами. Существует более 25 селенопротеинов, таких как гидропероксид фосфолипида ГТП и сперматозоидный селенопротеин супероксид ГТП, которые помогают поддерживать структурную целостность сперматозоидов. Морфологические аномалии и нарушение подвижности сперматозоидов являются одними из наиболее распространенных видов патоспермии, связанных с дефицитом селена [18].

Safarinejad et al. сообщили о статистически значимом улучшении всех параметров спермы у мужчин, получавших 200 мкг селена отдельно или в комбинации с N-ацетилцистеином в течение 26 нед. [17].

В недавнем обзоре литературы было установлено, что селен оказывает благоприятное влияние на жизнеспособность сперматозоидов, обеспечивая защиту от АФК [19].

Цинк является важным микроэлементом, участвующим в метаболизме ДНК и РНК. Он обладает антиапоптотическими и антиоксидантными свойствами с потенциальным положительным эффектом на сперматогенез. Было обнаружено, что концентрации цинка в семенной плазме значительно выше у фертильных по сравнению с субфертильными мужчинами [20].

Исследования показали положительный эффект добавления цинка у пациентов с ИБ: увеличение концентрации сперматозоидов, прогрессирующей подвижности, целостности сперматозоидов и частоты наступления беременности [21].

Были обнаружены значительные отрицательные корреляции между параметрами ОС и качеством спермы, скоростью оплодотворения, эмбриональным развитием и частотой наступления беременности. Aktan et al. сравнили 28 мужчин с ИБ и 14 фертильных мужчин и обнаружили значительно более высокие уровни маркеров ОС в группе ИБ

Фолиевая кислота представляет собой витамин В (В9), который играет жизненно важную роль в синтезе нуклеиновых кислот и метаболизме аминокислот. Она обладает сродством к свободным радикалам, что и послужило основанием к ее использованию в качестве потенциального антиоксиданта для лечения мужского бесплодия. Потребление фолиевой кислоты связано с более низким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов [20, 22].

Ликопин представляет собой синтезированный естественным образом каротиноид, присутствующий во фруктах и овощах. Он играет важную роль в системе антиоксидантной защиты человека, поскольку обладает

высокой способностью инактивировать атомарный (синглетный) кислород – высокоэнергетическую форму кислорода [23].

Ликопин обнаружен в высоких концентрациях в яичках и семенной плазме фертильных мужчин и в низких – у мужчин, страдающих бесплодием [24].

Пероральная терапия ликопином в течение 3 мес. приводила к статистически значимым улучшениям концентрации у 66% и подвижности сперматозоидов у 53% пациентов [25].

СИСТЕМНЫЕ ОБЗОРЫ

Хотя в большинстве исследований изучалось влияние антиоксидантов на параметры спермограммы, мало кто исследовал их влияние на беременность или коэффициент рождаемости. Имеющиеся системные обзоры, возможно, дают картину влияния антиоксидантной терапии на мужское бесплодие.

Пероральная терапия ликопином в течение 3 мес. приводила к статистически значимым улучшениям концентрации у 66% и подвижности сперматозоидов у 53% пациентов

Кохрановский обзор 48 рандомизированных контролируемых клинических исследований, в т. ч. 4 179 субфертильных мужчин, показал статистически значимое улучшение коэффициента рождаемости (отношение шансов [OR] 4,21, 95%-ный доверительный интервал [CI] 2,08–8,51, $p < 0,0001$) и сроков наступления беременности (OR 3,43, 95%-ный ДИ 1,92–6,11, $p < 0,0001$), несмотря на значительную разнородность влияния антиоксидантного эффекта на параметры спермограммы [26].

Хотя опубликованные исследования в целом демонстрируют благоприятный эффект антиоксидантов на фертильность мужчин, оптимальный тип и доза антиоксидантов, а также их точный механизм действия до сих пор неизвестны [27].

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ИБ

Исходя из имеющегося уровня доказательности и клинического опыта в этой области отделения андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, мы предполагаем полезность комбинации L-карнитина, глутатиона, витамина Е, CoQ-10, фолиевой кислоты вместе с микроэлементами, такими как цинк и селен, для лечения пациентов с ИБ. Изучение влияния антиоксидантной терапии мужского бесплодия с помощью комплекса биологически активных веществ, витаминов и микроэлементов является предметом дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиоксиданты подвергаются активному исследованию как препараты для лечения мужского бесплодия. Тем не менее сбор высококачественных доказательств, например из двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний, об эффективности этих соединений является медленным и трудным процессом. Ряд исследований подтвердили положительный эффект антиоксидантов в отношении нарушений сперматогенеза, вызванных ОС. Однако существуют также клинические исследования, показавшие ограниченное количество убедительных доказательств в поддержку их использования.

Залогом успеха является индивидуальный подход к лечению каждой пары с наличием мужского фактора бес-

плодия. Взаимодействие врачей различных специальностей на всех этапах ведения пары, страдающей бесплодием, – не только гинеколога, репродуктолога, генетика,

Ряд исследований подтвердили положительный эффект антиоксидантов в отношении нарушений сперматогенеза, вызванных ОС. Однако существуют также клинические исследования, показавшие ограниченное количество убедительных доказательств в поддержку их использования

эмбриолога, но и уролога-андролога – путь к успешному решению репродуктивных задач как конкретной семьи, так и нашего государства.



ЛИТЕРАТУРА

1. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66: 691–700. Erratum in: *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67: 203.
2. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod. Biol. Endocrinol*, 2015, 13: 37.
3. Hamada A, Esteves SC, Nizza M, Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management. *Int Braz J Urol*, 2012, 38: 576–94.
4. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *World J Mens Health*, 2014 Apr, 32(1): 1–17.
5. Archibong AE, Rideout ML, Harris KJ, Ramesh A. Oxidative stress in reproductive toxicology. *Current Opinion in Toxicology*, 2018 February, 7: 95–101.
6. Moazamian R, Polhemus A, Connaughton H et al. Oxidative stress and human spermatozoa: diagnostic and functional significance of aldehydes generated as a result of lipid peroxidation. *Mol. Hum. Reprod*, 2015, 21: 502–515.
7. Aktan G, Dogru-Abbasoglu S, Küçükgergin C, Kadioglu A, Ozdemirler-Erata G, Koçak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: Is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril*, 2013, 99: 1211–5.
8. Agarwal A, Majzoub A. Role of antioxidants in male infertility. *BJUI Knowledge*, 2016. DOI 10.18591/BJUIK.0510.
9. Dorostghoal M, Kazeminejad SR, Shahbazian N, Pourmehdi M, Jabbari A. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. *Andrologia*, 2017 Dec, 49(10). doi: 10.1111/and.12762. Epub 2017 Jan 26.
10. Akbarirad H, Gohari Ardabili A, Kazemini SM et al. An overview on some of important sources of natural antioxidants. *International Food Research Journal*, 2016, 23(Issue 3): 928–933.
11. Lewis SE, John Aitken R, Conner SJ, Iulius GD, Evenson DP, Henkel R, et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: Recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online*, 2013, 27: 325–37.
12. Banihani S, Agarwal A, Sharma R, Bayachou M. Cryoprotective effect of L-carnitine on motility, vitality and DNA oxidation of human spermatozoa. *Andrologia*, 2014, 46: 637–41.
13. Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017 July, 59(Issue 7): 554–564.
14. Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, Checa MA. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*, 2013 Sep, 30(9): 1147–56. doi: 10.1007/s10815-013-0047-5.
15. Safarinejad MR. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: An open-label prospective study. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44: 689–700.
16. Ko EY, Sabanegh ES Jr, Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. *Fertil Steril*, 2014 Dec, 102(6): 1518–27.
17. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2009, 181: 741–51.
18. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update*, 2017 Jul 1, 23(4): 371–389.
19. Ahsan U, Kamran Z, Raza I, Ahmad S, Babar W, Riaz MH, et al. Role of selenium in male reproduction – A review. *Anim Reprod Sci*, 2014, 146: 55–62.
20. Nematollahi-Mahani SN, Azizollahi GH, Baneshi MR, Safari Z, Azizollahi S. Effect of folic acid and zinc sulphate on endocrine parameters and seminal antioxidant level after varicocelectomy. *Andrologia*, 2014 Apr, 46(3): 240–5.
21. Türk S, Mändar R, Mahlapuu R, Viitak A, Punab M, Kullisaar T. Male infertility: decreased levels of selenium, zinc and antioxidants. *J Trace Elem Med Biol*, 2014 Apr, 28(2): 179–85.
22. Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannti N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, Hajihosseinal M, Sadeghi MR. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. *Andrologia*, 2014, 46(9): 956–62.
23. Kelkel M, Schumacher M, Dicato M, Diederich M. Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free Radic Res*, 2011, 45: 925–40.
24. Agarwal A, Sekhon LH. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: Is it justified? *Indian J Urol*, 2011, 27: 74–85.
25. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C, Prashast P. Lycopene and male infertility. *Asian J Androl*, 2014 May-Jun, 16(5): 420–5.
26. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, Issue 12. Art. No.: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3.
27. Majzoub A, Agarwal A. Antioxidant therapy in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Indian J Urol*, 2017, 33(3): 207–214.

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются распространенной патологией у женщин репродуктивного возраста. В обзоре представлены современная классификация и терминология АМК, рассмотрены основные причины и механизмы возникновения кровотечений. Гормональная контрацепция успешно используется с целью контроля менструального цикла у сексуально активных женщин. В статье приводятся данные исследований, посвященных вопросам применения гормональных контрацептивов, оцениваются возможности использования гормональных противозачаточных средств в терапии АМК, обусловленных различными заболеваниями, дается характеристика гормональных противозачаточных средств, имеющих хорошую доказательную базу применения у женщин с АМК различного происхождения, нуждающихся в предохранении от нежеланной беременности.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, обильные (тяжелые) менструальные кровотечения, ановуляция, эндометрий, гиперплазия эндометрия, контроль менструального цикла, гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, диеногест/эстрадиола валерат.

I.V. KUZNETSOVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
HORMONAL CONTRACEPTION AS TREATMENT FOR ANOMALOUS UTERINE BLEEDING

Abnormal uterine bleeding (AMC) is a common pathology in women of childbearing age. The review gives the current classification and terminology of AMC, the main causes and mechanisms involved in bleeding. Hormonal contraception has been successfully used to control the menstrual cycle in sexually active women. The article is intended to provide research data on the use of hormonal contraceptives, assess the use of hormonal contraceptives in AMC therapy caused by various diseases, and describe the characteristics of evidence-based hormonal contraceptives to be used by women with AMC of various origins who need protection against unwanted pregnancy.

Keywords: abnormal uterine bleeding, heavy (heavy) menstrual bleeding, anovulation, endometrium, endometrial hyperplasia, menstrual cycle control, hormonal contraception, combined oral contraceptives, dienogest/estradiol valerate.

Аномальные маточные кровотечения (АМК) определяются как повышение частоты кровотечений, или увеличение продолжительности менструаций и/или интенсивности кровопотери при регулярных кровотечениях, или появление межменструальных кровотечений, или непредсказуемые обильные и/или длительные кровотечения у женщин фертильного возраста (от менархе до менопаузы), не связанные с беременностью [1]. Диагностика этих отклонений базируется, во-первых, на сформировавшемся в репродуктивном периоде индивидуальном ритме менструаций и, во-вторых, на представлениях об усредненных параметрах нормального менструального цикла, свойственных зрелому репродуктивному возрасту [2].

В соответствии с современными представлениями о нормальном менструальном цикле длительность межменструального промежутка составляет от 24 до 38 дней с возможными индивидуальными колебаниями. Сокращение менструального цикла менее 24 дней (в индивидуальных случаях – менее 21 дня) обозначается термином «полименорея» [2].

Продолжительность менструального кровотечения составляет от 2 до 8 дней при менструальной кровопотере не более 80 мл. При этом под кровотечением подразумеваются кровяные выделения, для контроля которых в течение суток недостаточно одного стандартного гигиенического средства. Кровяные выделения меньшей интен-

сивности обозначаются как кровомазанье и не учитываются при подсчете дней нормальной менструации. Увеличение продолжительности менструального кровотечения или повышение его объема обозначается термином «тяжелые менструальные кровотечения», или «обильные менструальные кровотечения» [2, 3].

Нормальный менструальный цикл характеризует отсутствие кровотечений и кровомазанья, помимо циклических менструаций. Появление кровяных выделений (кровотечение или кровомазанье) между четко предсказуемыми регулярными менструациями обозначается термином «межменструальные кровотечения» [2]. Кровомазанье непосредственно перед началом менструации (предменструальное) или по его окончании (постменструальное) считается патологическим, если общая продолжительность менструации превышает 8 дней. Длительные необильные ациклические кровотечения или кровомазанье при отсутствии предсказуемых менструаций могут обозначаться как метроррагии, хотя этот термин не применяется в качестве диагностического заключения. При наличии обильных ациклических кровотечений, связанных с избыточной кровопотерей, субъективно оцениваемой женщиной как превышающей кровопотерю при обычной менструации, допустимо использовать термин «менометроррагия».

АМК широко распространены в популяции. В зрелом репродуктивном возрасте они встречаются примерно у

20%, в перименопаузе примерно у 50% женщин, но, по некоторым данным, до 79% женщин старшей фертильной группы переносят хотя бы одно кровотечение, по критериям отвечающее понятию АМК [4, 5].

Непосредственной причиной кровотечений становятся расстройства сосудистого гомеостаза и репаративных процессов в эндометрии, которые возникают вторично при наличии структурной патологии или любых других причин, действующих за пределами эндометрия, и первично при независимой эндометриальной дисфункции

Непреходящее внимание к АМК обусловлено двумя обстоятельствами: во-первых, кровотечение может быть симптомом серьезного заболевания, угрожающего здоровью, репродуктивному потенциалу и даже жизни женщины, во-вторых, и избыточная кровопотеря, и непредсказуемые кровяные выделения значительно снижают качество жизни пациенток, приводя к множественным симптомам железодефицита и психологическому дистрессу. Исходя из этих положений, алгоритм ведения больных, страдающих от АМК, строится не совсем привычным образом: на первом этапе он подразумевает обследование с целью поиска причины данного нарушения, но результаты проведенного обследования и установленная или предполагаемая причина только отчасти определяют дальнейшее лечение, которое имеет целью главным образом контроль менструального цикла [6]. Противоречивость подобного подхода кажется таковой только на первый взгляд.

Классификация Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) разделяет причины возникновения АМК на две категории [7]. Категория PALM (Polyp – Adenomyosis – Leiomyoma – Malignancy & hyperplasia) объединяет структурные изменения матки: полип эндометрия, аденомиоз, миома матки и гиперпластические/неопластические заболевания эндометрия. Категория COEIN (Coagulopathy – Ovulatory dysfunction – Endometrial – Iatrogenic – Not yet classified) включает кровотечения, не связанные со структурными изменениями матки и обусловленные нарушениями свертывания крови (первичные либо приобретенные, или симптоматические, коагулопатии), овуляторной дисфункцией, дисфункцией эндометрия, ятрогенией или артериовенозной мальформацией (еще не классифицированная причина). Бесспорно, при наличии структурной патологии матки возникновение кровотечения объясняется анатомическими и морфологическими отклонениями. Но хорошо известно, что заболевания, входящие в категорию PALM, далеко не всегда проявляются маточными кровотечениями. То же самое можно сказать о кровотечениях, обусловленных овуляторной дисфункцией. Это хорошо иллюстрируется на примере перименопаузы, когда разные по продолжительности и характеристикам фолликулогенеза ановуляторные циклы все же намного чаще заканчиваются нор-

мальным по длительности и кровопотере кровотечением. Следовательно, существует некий общий обязательный механизм реализации АМК, связанный с нарушением отторжения эндометрия. Этот же механизм известен как единственная причина АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией.

Непосредственной причиной кровотечений становятся расстройства сосудистого гомеостаза и репаративных процессов в эндометрии, которые возникают вторично при наличии структурной патологии или любых других причин, действующих за пределами эндометрия, и первично при независимой эндометриальной дисфункции [8]. В свою очередь, расстройства сосудистого гомеостаза и репарации обуславливаются многими факторами, в числе которых персистирующее воспаление, дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилаторных простагландинов (увеличение локального синтеза простагландина E_2 и простаглицлина), активация процессов локального фибринолиза, усиление ангиогенеза с повышением плотности сосудов, рост содержания оксида азота (антиагреганта и вазодилатора), ускоренный лизис образующихся во время менструации сгустков крови в результате избыточной продукции активатора плазминогена и др.

Учитывая общий механизм реализации АМК, их лечение строится на общих принципах [6]. Основная причина АМК (заболевание/состояние, описываемое категориями PALM-COEIN) подлежит устранению, если это возможно. При наличии патологии миометрия такое этиологическое лечение АМК часто сопряжено с удалением органа, следовательно, малоприменяемо, структурная патология эндометрия склонна к рецидивированию, как и овуляторная дисфункция, а лечение коагулопатий носит симптоматический характер, поэтому целью терапии АМК становится стабилизация состояния эндометрия – непосредственного «виновника» маточных кровотечений. Разумеется, при планировании лечения всегда учитываются

АМК широко распространены в популяции. В зрелом репродуктивном возрасте они встречаются примерно у 20%, в перименопаузе примерно у 50% женщин, но, по некоторым данным, до 79% женщин старшей фертильной группы переносят хотя бы одно кровотечение, по критериям отвечающее понятию АМК

патофизиологические особенности основного заболевания и возможности его консервативной терапии, а также особенности общего статуса здоровья пациентки и ее жизненные цели. Данный подход к лечению АМК получил название «контроль менструального цикла», или «контроль маточных кровотечений». Одним из широко распространенных вариантов контроля менструального цикла у женщин с АМК, живущих половой жизнью и не планирующих беременность, вне зависимости от частоты и регулярности половых актов, стала гормональная контрацепция [9, 10].

Противозачаточный эффект комбинированных оральных контрацептивов (КОК) включает несколько позиций, полезных для контроля маточных кровотечений. Во-первых, активные компоненты КОК подавляют овуляцию, снижают интенсивность гормональных флуктуаций в пределах менструального цикла и обеспечивают контроль уровня эндогенных половых стероидов на протяжении периода приема таблеток. После отмены таблеток происходит закономерное отторжение эндометрия – менструальноподобное кровотечение, и, таким образом, контролируется длительность промежутка между кровотечениями, т. е. их частота. Это особенно важно при овуляторной дисфункции, когда нарушается нормальный ритм менструаций.

Во-вторых, прогестин в составе КОК оказывает антипролиферативное действие на митотическую активность эндометриальных клеток, снижая количество эстрогеновых рецепторов, и ускоряет катаболизм эстрогенов, стимулируя 17β -гидроксистероиддегидрогеназу и сульфотрансферазу. Регресс железистого эпителия с одновременной децидуализацией стромы эндометрия становится основой уменьшения кровотечения, связанного с отторжением эндометрия. Данный эффект значим для контроля обильности и длительности кровотечений, как ритмичных (тяжелые менструальные кровотечения), так и ациклических. Дополнительная польза антипролиферативного эффекта состоит в профилактике гиперпластических процессов и рака эндометрия, но при назначении КОК с этой целью следует учитывать выраженность прогестагенного эффекта комбинированного препарата. В этом отношении заслуживают внимания прогестины – производные нортестостерона, в т. ч. гибридный прогестин диеногест. Сильный прогестагенный потенциал диеногеста, наряду с продленным до 26 дней циклом приема активных компонентов, обеспечивает преимущества комбинации диеногеста и эстрадиола валерата (Клайра®) в контроле менструального цикла и избыточной пролиферации эндометрия [11].

При планировании лечения всегда учитываются патофизиологические особенности основного заболевания и возможности его консервативной терапии, а также особенности общего статуса здоровья пациентки и ее жизненные цели

В-третьих, эстрогенный компонент в составе КОК нивелирует избыточное прогестагенное влияние на эндометрий, связанное с сосудистой дестабилизацией и провоцирующее кровомазанье. Этот эффект не только улучшает лечебный профиль прогестинов, но и имеет самостоятельную ценность в терапии межменструального кровомазанья.

Теоретические предпосылки возможности использования КОК при АМК поддерживаются хорошей доказательной базой. По данным обзоров Cochrane, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) предоставляют доказательства в пользу эффективности КОК

для редукции менструальной кровопотери по сравнению с другими видами терапии [12]. Наблюдательные исследования также демонстрируют положительный результат применения КОК в отношении АМК [13]. Совокупность результатов РКИ и наблюдательных исследований стала основой для формирования современных клинических рекомендаций, предлагающих использовать КОК в качестве метода: а) остановки острого маточного кровотечения; б) контроля менструального цикла при АМК; в) терапии обильных (тяжелых) менструальных кровотечений [6, 9, 14].

При обильных менструациях КОК редуцируют кровопотерю на 40–50%. Более выраженный эффект (до 90% после 6 месяцев терапии) достигается при использовании контрацептива Клайра®, содержащего диеногест и эстрадиола валерат, в динамическом режиме дозирования [15, 16]. Данный лекарственный препарат зарегистрирован во многих странах мира, включая Россию, для лечения тяжелых (обильных) менструальных кровотечений, не связанных со структурной патологией матки [17]. При сравнении Клайры с низкодозированным КОК, содержащим левоноргестрел, применяемым в стандартном режиме, был продемонстрирован лучший профиль Клайры в отношении количества дней кровотечений и кровопотери за отслеживаемые интервалы времени [18]. В плацебо-контролируемых исследованиях была показана достоверно более существенная редукция менструальной кровопотери на 353–373 мл за 90-дневный интервал наблюдения по сравнению с плацебо (130 мл), сопровождавшаяся существенным повышением уровня гемоглобина и концентрации ферритина [19, 20].

Следует отметить условность ограничения применения КОК Клайра® при АМК категории PALM.

Особняком в контексте назначения КОК при заболеваниях категории PALM стоит гиперплазия эндометрия. Теоретическая поддержка использования КОК обеспечивается их доказанным антипролиферативным эффектом и регрессом железистого эпителия. В клинической практике продемонстрировано, что частота рецидивов простой гиперплазии в течение года после шестимесячного приема КОК составляет не более 7–16% [21]. Но, рекомендуя прием КОК пациенткам с гиперплазией эндометрия, врач должен хорошо представлять резерв и ограничения такой терапии. Эндометриальная гиперплазия эндометрия – это неоднородная группа заболеваний, которые существенно различаются по патогенезу и прогнозу. Простая гиперплазия эндометрия без атипии в большинстве случаев является следствием неприкрытой эстрогенной стимуляции слизистой оболочки тела матки у женщин с ановуляцией. При ациклических кровотечениях, обусловленных ановуляторной дисфункцией яичников, простую гиперплазию можно рассматривать не как самостоятельную патологию, а как функциональное состояние – естественный ответ нормального эндометрия на гормональный дисбаланс. В подобных ситуациях мы можем говорить не столько о лечении гиперплазии, сколько о профилактике ее рецидива с помощью контроля менструального цикла. Вне всяких сомнений, КОК

отвечают такой цели. С другой стороны, если простая гиперплазия эндометрия диагностируется у женщины с нормальным менструальным ритмом и наличием овуляции, речь пойдет об участии иных, не эстрогензависимых механизмов в ее развитии. Назначение КОК таким пациенткам может не достичь желаемого эффекта, поскольку действие препаратов реализуется через подавление эстроген-зависимой пролиферации. И однозначно недопустимо назначение КОК пациенткам с атипической гиперплазией эндометрия.

Теоретическая поддержка использования КОК обеспечивается их доказанным антипролиферативным эффектом и регрессом железистого эпителия. В клинической практике продемонстрировано, что частота рецидивов простой гиперплазии в течение года после шести-месячного приема КОК составляет не более 7–16%

При отсутствии структурных нарушений матки КОК являются одним из ведущих способов терапии АМК, особенно у женщин с врожденными коагулопатиями (приобретенные и симптоматические коагулопатии часто связаны с заболеваниями, при которых назначение гормональных стероидных средств невозможно), а также у пациенток с овуляторной либо эндометриальной дисфункцией [9]. В тех случаях, когда клиническая картина АМК сопряжена с тяжелыми менструальными кровотечениями (обильными менструациями), предпочтение отдается комбинации эстрадиола валерата и диеногеста (Клайра®) ввиду доказанной эффективности и наличия зарегистрированного показания к применению при обильных менструальных кровотечениях [22].

Комбинированная гормональная контрацепция несет в себе не только лечебный, но и профилактический потенциал, что чрезвычайно важно в контексте проблемы АМК. Женщины, использующие КОК в течение 5 лет, имеют на 17% меньший риск лейомиомы матки. Применение КОК в 5 раз снижает риск гиперплазии эндометрия и редуцирует риск рака эндометрия в прямой зависимости от длительности приема [23, 24].

Важным аспектом применения КОК является переносимость и безопасность. По этим параметрам Клайра® демонстрирует один из наилучших среди комбинированных гормональных контрацептивов профиль, обладая рядом преимуществ перед КОК, содержащими этинилэстрадиол. Отличие эстрадиола валерата от этинилэстрадиола состоит в особенностях фармакокинетики: этинильный радикал делает этинилэстрадиол устойчивым к печеночному метаболизму, тогда как эстрадиола валерат быстро метаболизируется в гормоны, идентичные натуральным эстрогенам: 17β -эстрадиол, эстрон и эстриол. В отношении синтеза печеночных белков эффект 2–3 мг 17β -эстрадиола в несколько раз ниже, чем активность 20–30 мкг этинилэстрадиола, что влечет за собой в несколько раз менее выраженную активацию свертывания крови и ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы, следовательно, меньшую вероятность побочных реакций и осложнений. Это подтверждается наблюдениями, согласно которым комбинация диеногеста с эстрадиола валератом повышает уровень D-димера существенно меньше, чем КОК, содержащий левоноргестрел и этинилэстрадиол [25].

Вместе с тем восполнение утраченных в связи с подавлением фолликулогенеза позитивных эффектов эндогенных гормонов достигается лучше при приеме Клайры, чем при использовании этинилэстрадиол-содержащих препаратов. Объясняется это следующими обстоятельствами. Во-первых, особенности метаболизма Клайры компенсируют снижение продукции всех трех фракций эстрогенов. Во-вторых, метаболиты эстрадиола валерата реализуют свое действие не только через рецепторы эстрогенов 1-го типа (тип α), как этинилэстрадиол, но и через рецепторы 2-го типа (тип β), преобладающие в сосудах и центральной нервной системе. Эффекты связывания лиганда с α -рецептором эстрогенов носят пролиферативный характер, тогда как эффекты, транслируемые рецепторами 2-го типа, улучшают сосудистую функцию и положительно влияют на обмен нейротрансмиттеров в головном мозге. Результат связывания эстрогенного компонента Клайры с β -рецептором реализуется в улучшении переносимости препарата, что было отмечено в клинических исследованиях [26].

Таким образом, КОК, особенно препарат Клайра®, аннотированный для терапии тяжелых (обильных) менструальных кровотечений, предоставляют хороший метод контроля менструального цикла у женщин с АМК. Общим правилом предпочтения КОК другим видам терапии АМК является наличие сексуальной активности пациентки. Но пользу регуляции нарушенного менструального цикла и профилактики пролиферативных заболеваний одновременно с достижением контрацептивного эффекта следует соотносить с возможными рисками применения КОК. Поэтому вторым обязательным условием назначения комбинированных гормональных средств является исключение противопоказаний, обозначенных в Руководстве по медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ [27]. Дальнейшие исследования профиля безопасности контрацептивов, содержащих аналог натурального эстрадиола, вероятно, позволят сократить количество противопоказаний к их применению по сравнению с этинилэстрадиол-содержащими КОК. Но до настоящего времени клинических доказательств большей безопасности эстрадиол-содержащих КОК не получено, и противопоказания к применению комбинированных гормональных контрацептивов остаются общими для всей группы [27]. При наличии противопоказаний к применению КОК, связанных с присутствием в препаратах эстрогенного компонента, для предохранения от беременности и контроля маточных кровотечений можно выбирать чисто прогестагенные контрацептивы.

Медикаментозное и хирургическое лечение АМК включает достаточно большое число методов. Гормональная терапия широко используется для контроля менструального цикла и маточных кровотечений при различных

заболеваниях/состояниях. Среди методов гормональной терапии большую долю назначений занимают контрацептивные средства – комбинированные и чисто прогестагенные препараты. Индивидуальный подбор гормональной контрацепции женщинам, живущим половой жизнью и не планирующим беременность, позволяет решать терапевтические задачи редукции менструальной кровопотери и регуляции ритма менструаций.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н, 38 лет, обратилась с жалобами на нарушение менструального цикла в виде укорочения межменструальных промежутков до 25–26 дней вместо привычных 30–32 дней, которое отмечает в течение последнего года. Одновременно отмечает ухудшение общего самочувствия: усталость, раздражительность, нарушение сна. Менструальное кровотечение продолжается 4–5 дней, сопровождается кровомазанием 1–2 дня до и 1–2 дня после менструации (длительность менструации, считая перименструальное кровомазание, – от 6 до 9 дней). Величину кровопотери женщина оценивает как нормальную, характер менструации на протяжении жизни не менялся. При детальном опросе пациентка сообщает, что в дни наиболее сильного кровотечения для контроля выделений использует гигиенические средства с максимальным уровнем абсорбции, но иногда их приходится менять уже через 40–60 минут. Это вынуждает женщину ограничивать свою социальную активность, организуя ее таким образом, чтобы не покидать дом или офис в «плохие дни». Тем не менее она не считает свои менструации обильными, аргументируя это тем, что «так было всегда». Отмечает также боль в 1-й день кровотечения, в связи с чем иногда пользуется ибупрофеном. Со слов пациентки, болезненные симптомы преимущественно беспокоили в детстве, в настоящее время она не считает наличие менструальной боли проблемой.

При отсутствии структурных нарушений матки КОК являются одним из ведущих способов терапии АМК, особенно у женщин с врожденными коагулопатиями (приобретенные и симптоматические коагулопатии часто связаны с заболеваниями, при которых назначение гормональных стероидных средств невозможно), а также у пациенток с овulatoryной либо эндометриальной дисфункцией

Наследственность не отягощена. Из общего анамнеза: аутоиммунный тиреоидит без нарушения функции щитовидной железы. Наблюдается у эндокринолога.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, через 30–32 дня, в течение последнего года через 25–26 дней, регулярные. Половая жизнь с 19 лет. Замужем, контрацепция барьерная. Беременностей – 3, первая – в 24 года, прервана в сроке 25 недель по причине множественных пороков развития плода. После родов прошла

обследование, обнаружен полиморфизм генов фоллатного цикла. Вторая беременность в 25 лет прервалась самопроизвольно в сроке 8 недель; третья беременность в 32 года на фоне перигравидарной поддержки протекала без осложнений, завершилась своевременными родами здорового ребенка. В настоящее время в беременности не заинтересована. Гинекологические заболевания: в 33 года проведена лазерная коагуляция по поводу заболевания шейки матки (точных данных нет).

При наличии противопоказаний к применению КОК, связанных с присутствием в препаратах эстрогенного компонента, для предохранения от беременности и контроля маточных кровотечений можно выбирать чисто прогестагенные контрацептивы

Пациентка считает себя больной с 37 лет, когда менструации стали приходить чаще и одновременно начало ухудшаться общее самочувствие; расценивает беспокоящие ее симптомы как признаки «раннего климакса» и настаивает на назначении заместительной гормональной терапии.

При гинекологическом осмотре патологических изменений не обнаружено; результаты цитологического скрининга соответствуют норме. Данные общеклинического обследования: уровень гемоглобина 122 г/л, показатели клинического анализа крови в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови уровень ферритина – 12 мкг/л. При трансвагинальном УЗИ на 6-й день от начала менструального кровотечения размеры матки составляют 55–46–51 мм, отмечены диффузные изменения миометрия по задней стенке матки; М-эхо 4 мм; размеры и структура яичников в пределах нормы.

Клинический диагноз «Обильные менструальные кровотечения (N92). Латентный дефицит железа (E61.1). Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)».

Рекомендовано применение КОК Клайра® с целью предохранения от беременности и контроля обильных менструаций; применение фолиевой кислоты в дозе 1–5 мг постоянно в виде монопрепарата или в составе витаминно-минеральных комплексов; прием препаратов железа в дозе 40–60 мг в виде монопрепарата или в составе витаминно-минеральных комплексов вплоть до восстановления уровня ферритина.

Через три месяца на приеме пациентка жалоб не предъявляет, отмечает значительное сокращение менструальных выделений, самочувствие и настроение хорошее, сон нормализовался, методом контрацепции полностью удовлетворена.

Комментарии

Демонстрируемое клиническое наблюдение представляет довольно типичный случай недооценки тяжести менструальной кровопотери, что свойственно не только женщинам, считающим обильные менструации нормой, но и медицинским работникам, не вдающимся в подробности

самочувствия пациенток в дни менструальных кровотечений. В данном случае состояние женщины было декомпенсировано закономерным возрастным укорочением менструального цикла. Учащение менструаций привело к тому, что запас железа перестал восстанавливаться до надлежащего уровня и начал формироваться латентный дефицит железа, который вызвал ухудшение общего самочувствия и расстройства психоэмоциональной сферы.

Исходный запрос пациентки на восстановление длительности менструального цикла и лечение несуществующего климактерического синдрома в процессе консультирования был переформатирован в задачу контроля менструальных кровотечений и восстановления баланса гормонов и других жизненно необходимых веществ в организме. Клайра® как нельзя более соответствует такой задаче, поскольку препарат аннотирован для контроля обильных менструаций, а наличие эстрадиола валерата, подвергающегося метаболизму с образованием трех фракций естественных эстрогенов, способствует улучшению функционирования центральной нервной системы. Вместе с тем КОК обеспечит надежное предохранение от беременности женщине, ведущей регулярную половую жизнь и не планирующей деторождение.

Одновременное назначение препаратов железа в профилактической дозе продиктовано необходимостью компенсации латентного железодефицита. Рекомендация длительного приема препаратов фолиевой кислоты в дозе, превышающей суточную потребность, обоснована наличием у пациентки полиморфизма генов фолатного цикла. Следует также учитывать, что недостаток фолатов может играть независимую роль в формировании психических расстройств, а дополнительное снижение их уровня на фоне применения гормональных препаратов порой становится причиной плохой переносимости КОК и отказа от применения эффективного противозачаточного метода, имеющего дополнительные лечебные преимущества.

Назначение препарата Клайра® данной пациентке может планироваться на длительный срок, вплоть до наступления менопаузы, если женщина не захочет родить второго ребенка. Маловероятно, что в периоде перименопаузы характер менструаций изменится в лучшую сторону. Таким образом, для конкретной пациентки применение препарата Клайра® становится не только средством предохранения от беременности и контроля обильных менструаций, но и методом долговременной профилактики расстройств, возникающих в перименопаузе.



ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice bulletin No. 128: Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(1): 197–206.
2. Garza-Cavazos AJ, Loret de Mola R. Abnormal Uterine Bleeding New Definitions and Contemporary Terminology. *Female Patient*, 2012, 37.
3. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline No. 44. London National Institute for Health and Clinical Excellence, 2017.
4. Bonafede MM, Miller JD, Lukes AS et al. Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs. *Clin Econ Outcom Res*, 2014, 6: 423–429.
5. Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F, et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012, 21: 539–547.
6. Gayle MS, Tarin A, Dalton S, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician*, 2012, 85(1).
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 113(1): 3–13.
8. Davies J, Kadir RA. Endometrial haemostasis and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13(4): 289–299.
9. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 176–185.
10. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Contraception for women aged over 40 years. 2010.
11. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*, 2008, 73: 222–231.
12. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 4: CD002120.
13. Endricat J, Shapiro H, Luccari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier MA. Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31: 340–347.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy Menstrual Bleeding (NICE Clinical Guideline 44). 2007.
15. Micks EA, Jensen JT. Treatment of Heavy Menstrual Bleeding with the Estradiol Valerate and Dienogest Oral Contraceptive Pill. *Adv Ther*, 2012, 12.
16. Nappi RE, Serrani M, Jensen JT. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature. *Int J Womens Health*, 2014, 6: 711–718.
17. Poromaa IS. Estradiol valerate combined with dienogest: a new concept contraceptive pill for women with heavy menstrual bleeding. *Gynecol Forum*, 2011, 16(1): 10–13.
18. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*, 2009, 80: 436–444.
19. Jensen JT, Machlitt A, Mellinger U, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding. *Fertil Steril*, 2009, 93(suppl 3): S32.
20. Fraser IS, Zeun S, Machlitt A, Mellinger U. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 107(suppl 2): S183.
21. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия. *Трудный пациент*, 2010, 1-2: 117–126.
22. Calaf-Alsina J. Mastering menstruation: a challenge for hormonal contraception. *Gynecol Forum*, 2011, 16(1): 3.
23. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, et al. Endometrial Hyperplasia Risk in Relation to Recent Use of Oral Contraceptives and Hormone Therapy. *Ann Epidemiol*, 2009, 19(1): 1–7.
24. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, Angus V, Iversen L, Lee AG. Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study. *BMJ*, 2007, 335: 651.
25. Klipping C, Junge W, Mellinger U. Haemostatic effects of a novel four-phasic combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008, 13: 96–97.
26. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Human Reproduction*, 2011, 26(10): 2698–2708.
27. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ». 4-е изд., 2009. М., 2012.

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА¹, д.м.н., профессор, М.Г. ВЕНЕДИКТОВА¹, д.м.н., А.Н. САРАНЦЕВ², к.м.н., К.В. МОРОЗОВА¹, к.м.н., А.Е. ЗЫКОВ², к.м.н., А.Ш. ХАСАН², к.м.н., Н.П. ПАНОВА², к.м.н., Ю.А. САВИНА², В.А. СУВОРОВА¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Городская клиническая больница №40 Департамента здравоохранения г. Москвы

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОНА НАТРИЯ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ОСТРОГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения является возрастающая заболеваемость злокачественными новообразованиями различной локализации, в частности раком шейки матки. Злокачественная опухоль данной локализации развивается на основе каскада предшествующих предраковых изменений эпителия шейки матки. Дисплазия шейки матки является мультифакторным заболеванием, однако одно из ведущих мест в механизме ее развития занимает фактор воспаления, особенно ассоциированный с наличием специфического патогенного возбудителя. Планируя комплексное лечение в условиях воспалительного процесса, большое значение имеет не только этиотропная терапия, направленная на элиминацию возбудителя, но и коррекция иммунного статуса, что в совокупности позволяет достичь стойкого лечебного эффекта, в том числе ускорить регресс диспластических изменений эпителия шейки матки. Результаты проведенного нами обследования и лечения 47 пациенток с дисплазией шейки матки на фоне кольпита специфической этиологии (*T. vaginalis*, *C. trachomatis*) доказывают преимущество комплексной терапии с применением препарата Галавит по сравнению со стандартным курсом антибактериальной и противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, острый кольпит, иммунотерапия, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит.

Yu.E. DOBROKHOTOVA¹, MD, Prof., M.G. VENEDIKTOVA¹, MD, A.N. SARANTSEV², PhD in medicine, K.V. MOROZOVA¹, PhD in medicine, A.E. ZYKOV², PhD in medicine, A.SH. HASAN², PhD in medicine, N.P. PANOVA², PhD in medicine, Yu.A. SAVINA², V.A. SUVOROVA¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² City Clinical Hospital No 40 of the Moscow Department of Health

EXPERIENCE IN USING SODIUM AMINODIHYDROPHTALAZINDIONE AS PART OF COMBINATION THERAPY OF DISPLASTIC CHANGES OF THE UTERINE CERVIX EPITHELIUM ASSOCIATED WITH ACUTE SPECIFIC INFLAMMATION

One of the most significant problems of modern health care is the increasing incidence of malignant neoplasms of different localization, in particular cervical cancer. Malignant tumor of this localization develops on the basis of a cascade of precancerous changes in the cervix epithelium. Cervical dysplasia is a multifactorial disease, but the inflammation factor, especially associated with the presence of a specific pathogenic agent plays a major role in the unrelenting growth of cancer cells. When planning combination therapy in the settings of the inflammatory process, not only etiotropic therapy aimed at eliminating the pathogen, but also the correction of the immune status is of great importance, which makes it possible to achieve a stable therapeutic effect, including accelerating the regress of dysplastic changes in the cervical epithelium. Our examination and treatment of 47 patients with cervical dysplasia associated with colpitis of specific etiology (*T. vaginalis*, *C. trachomatis*) proved the advantage of combination therapy with Galavit as compared with the standard course of antibacterial and anti-inflammatory therapy.

Keywords: dysplasia of the cervix, acute colpitis, immunotherapy, amino dihydrophthalazinedione sodium, Galavit.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день распространенность злокачественных новообразований женской половой сферы является одной из наиболее серьезных проблем современной онкологии, поскольку влияет не только на продолжительность жизни женского населения, но и на фертильность, что сказывается на ухудшении показателей естественного прироста населения. По данным Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в России зарегистрировано 16 710 новых случаев заболевания раком шейки матки (РШМ). Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 г. составил 15,1 на 100 тыс. населения [1]. Учитывая тот факт, что развитию РШМ предшествует целый каскад звеньев трансформации эпителия – от фоновых доброкачественных процессов до тяжелых предраковых изменений, своевременная коррекция предрасполагающих факторов и диагностика

начальных диспластических процессов позволяет остановить процесс неоплазии и формирование клеток со свойствами злокачественности [2].

Понятие дисплазии шейки матки отражает цитологически и морфологически верифицированные неопластические изменения клеток эпителия шейки матки, характеризующиеся нарушением дифференцировки клеток в пределах базальной мембраны. Основными морфологическими чертами дисплазии являются неоднородность цитоплазматического созревания и аномалии клеточного ядра, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, преждевременная кератинизация отдельных клеток [3, 4].

Основным методом первичной диагностики и оценки эффективности проводимого лечения дисплазии шейки матки является цитологическое исследование (традиционный Пап-тест, или жидкостная цитология). Данный анализ является простым в применении, эффективным и экономически выгодным методом обследования шейки матки, за счет чего зарекомендовал себя как основной этап скрининга предрака и РШМ. Как известно, широкое применение на первом этапе обследования получил метод цитологического исследования Пап-тест, однако его чувствительность составляет менее 60%, а специфичность около 40%. Недавно внедренный в практику метод жидкостной цитологии обладает значительно большей информативностью, а именно чувствительность данного метода достигает 95% при 66% специфичности. Данная методика позволяет проводить иммуногистохимическое исследование материала на наличие экспрессии белка p16(INK4a), связанного с низкой, умеренной и тяжелой дисплазией, не встречающегося в плоском эпителии без признаков дисплазии [2, 5].

Для обозначения степени тяжести интраэпителиального поражения клеток шейки матки в 1968 г. RM Richart предложил термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN), широко применяемый до недавнего времени. Однако в 2001 г. была предложена унифицированная Бетесдская система, четко регламентирующая рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению, исходя из результатов цитологического исследования. Бетесдская классификация основана на введении термина SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение [2].

Согласно статистике, предраковые заболевания шейки матки наиболее распространены в возрастной группе женщин от 25 до 35 лет, средний возраст больных CIN – 34,5–34,7 года. По данным ВОЗ, в мире распространенность CIN I степени составляет 30 млн случаев, а CIN II–III степени – 10 млн

Согласно статистике, предраковые заболевания шейки матки наиболее распространены в возрастной группе женщин от 25 до 35 лет, средний возраст больных CIN – 34,5–34,7 года. По данным ВОЗ, в мире распространен-

ность CIN I степени составляет 30 млн случаев, а CIN II–III степени – 10 млн [2].

По данным проведенных ранее исследований, CIN I регрессирует в 60% случаев и только в 10% прогрессирует в более тяжелые степени дисплазии, CIN II регрессирует до состояния нормального эпителия в 1/3 случаев. По данным проведенного метаанализа Melnikow и соавт., установлено, что ASC-US прогрессирует HSIL в 7,3% наблюдений, LSIL – в 21%. Прогрессия ASC-US в рак – 0,25%, HSIL – в 1,44% наблюдений, LSIL – в 0,15%. Вероятность регресса к нормальному эпителию распределилась следующим образом: ASC-US – 68%, HSIL – в 35%, LSIL – в 47% [4–6].

Немаловажную роль в защите от патогенов играет pH цервикальной слизи, норма которого колеблется от 4,0 до 5,0. Изменения кислотности вагинального секрета в сочетании с нарушением микрофлоры способствуют выработке пропионата и бутирата, приводящих к повреждению эпителиоцитов

Дисплазия шейки матки относится к мультифакторным заболеваниям и возникает в результате совокупности множества предрасполагающих факторов. Развитию предраковых процессов в эпителии шейки матки предшествует формирование доброкачественных изменений (эктопии, метаплазии). Эктопия эпителия шейки матки формируется путем образования на поверхности шейки матки из резервных клеток не многослойного плоского, а цилиндрического эпителия или замещения эрозии плоского эпителия на фоне повреждения или воспаления однослойным цилиндрическим эпителием цервикального типа. Наиболее уязвимым для воздействия канцерогена является момент трансформации цилиндрического эпителия шейки матки в метапластический, а затем в многослойный плоский эпителий, что обуславливает большую вероятность возникновения дисплазии шейки матки в репродуктивном возрасте, когда процессы метаплазии протекают наиболее активно [2, 3].

Одним из основных факторов развития дисплазии шейки матки на сегодняшний день признано носительство вируса папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенных типов, однако в случае выявления неоплазии эпителия шейки матки в условиях отсутствия инфицирования ВПЧ встает вопрос о роли других инфекционных агентов, участвующих в трансформации клеток эпителия шейки матки [2, 6].

Женский урогенитальный тракт обладает несколькими ступенями первоначальной защиты от проникновения инфекционного агента. В первую очередь роль механической защиты играет эпителий клеток, слизь и реснички. На поверхности эпителия происходит экспрессия бактерицидных белков и антимикробных пептидов, а также запуск специфического иммунного ответа посредством синтеза цитокинов. В последующих звеньях защиты играет роль клеточный иммунитет путем

активности фагоцитарных клеток и лимфоцитов. От непосредственного контакта с патогеном защищает слой цервикальной слизи, состоящий из гликозилированных белков, иммуноглобулины и антимикробные агенты, препятствующие инфицированию слизистой влагалища и шейки матки [2, 7].

Инфекции, передаваемые половым путем, развитие бактериального вагиноза могут повлечь за собой трансформацию клеток эпителия вплоть до HSIL, что в случае несвоевременного лечения может способствовать формированию злокачественной опухоли

Немаловажную роль в защите от патогенов играет pH цервикальной слизи, норма которого колеблется от 4,0 до 5,0. Изменения кислотности вагинального секрета в сочетании с нарушением микрофлоры способствуют выработке пропионата и бутирата, приводящих к повреждению эпителиоцитов. В случае присоединения анаэробной флоры происходит образование нитрозаминов, известных своими канцерогенными свойствами, что может приводить к трансформации клеток эпителия шейки матки. По данным проведенных ранее исследований, повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) на фоне нарушения pH цервикальной слизи приводит к диспластическим изменениям цервикального эпителия [8].

Воспалительные заболевания провоцируют некробиоз многослойного плоского эпителия шейки матки с развитием десквамации, переходящей в эрозивные участки, заживление которых происходит за счет замещения многослойного плоского эпителия цилиндрическим с образованием псевдоэрозий. В случае несостоятельности механизмов защиты местного иммунитета и разрешения острого воспаления процесс приобретает хронический персистирующий характер течения с возникновением дистрофических изменений в многослойном плоском эпителии, инфильтрации стромы лимфоцитами и лейкоцитами, что в итоге сопровождается нарушениями дифференцировки клеток эпителия шейки матки. Таким образом, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), развитие бактериального вагиноза могут повлечь за собой трансформацию клеток эпителия вплоть до HSIL, что в случае несвоевременного лечения может способствовать формированию злокачественной опухоли.

По данным ВОЗ (2001), ежедневно в мире около 1 млн людей становятся носителями или заболевают ИППП, что постепенно приобретает масштаб эпидемии. Наиболее часто ассоциированными с дисплазией шейки матки возбудителями ИППП являются: *Trichomonas vaginalis* (трихомонадная инфекция), *Chlamydiales Trachomatis* (хламидии) и др. [7].

Chlamydiales Trachomatis (хламидии) является внутриклеточным паразитом и входит в группу наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым

путем. По данным статистики, хламидиозом в мире ежегодно инфицируется около 100 млн человек. По разным данным, от 5 до 15% молодых сексуально активных людей поражены хламидийной инфекцией. Широкое распространение хламидийной инфекции связано прежде всего с бессимптомным течением заболевания. По рекомендации ВОЗ от 2010 г. (European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections), препаратом выбора для лечения являются антибиотики группы макролидов (азитромицин, доксициклин) [9].

Другим широко распространенным возбудителем воспалительных заболеваний женского полового тракта является одноклеточный микроорганизм *Trichomonas vaginalis* (трихомонадная инфекция). Частота инфицирования трихомониазом клинически здоровых женщин в развитых странах составляет 2–10% и в развивающихся – 15–40%. Каждый год во всем мире регистрируется приблизительно 170 млн случаев этого заболевания, в России количество случаев заражения колеблется в пределах 200 человек на 100 000 населения. Препаратом выбора в лечении трихомониаза является противопротозойный, противомикробный препарат метронидазол [7, 10].

Учитывая многоуровневые иммунологические перестройки, приводящие к развитию воспаления на фоне инфицирования специфическим возбудителем, комплексная терапия, направленная на элиминацию инфекционного агента, обязательно требует проведения иммунокорректирующей терапии, что особенно актуально в случае развития неопластической трансформации эпителия шейки матки. Проведение адекватной консервативной терапии позволяет в большом проценте наблюдений добиться стойкой элиминации возбудителя и способствует регрессу возникшей на фоне воспаления дисплазии эпителия шейки матки.

Проведенные ранее клинические исследования доказывают высокую эффективность препарата Галавит в лечении нарушений клеточного звена иммунитета, в том числе и в онкологической практике

Одним из наиболее эффективных иммуномодулирующих препаратов нового поколения является препарат Галавит, представляющий собой низкомолекулярное синтетическое вещество – 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-диона натриевую соль. Галавит имеет комбинированный механизм действия: иммуномодулирующий, антиоксидантный и регенеративный. Иммуномодулирующий механизм действия препарата Галавит связан со способностью регулировать функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов), которые играют ключевую роль в патогенезе воспалительной реакции. Кроме того, Галавит нормализует антителообразование, повышает функциональную активность антител, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН-α, ИФН-γ) клетками-продуцентами. Усили-

вая фагоцитарную, бактерицидную и цитотоксическую активность клеток иммунной системы при ее исходном дефиците, препарат повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям различной этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций [11]. Противовоспалительное действие препарата обусловлено обратимым ингибированием на 6–8 часов избыточного синтеза гиперактивированными макрофагами/моноцитами фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность. Антиоксидантная активность Галавита проявляется как за счет прямого подавления некоторых гиперреактивных соединений (гипохлорит ион, перекисный радикал), модуляции активности антиоксидантных ферментов, так и за счет снижения выработки гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, что в итоге способствует защите тканей и органов от разрушительного воздействия радикалов, снижению уровня оксидантного стресса и выраженности интоксикации организма [11, 12].

Проведенные ранее клинические исследования доказывают высокую эффективность препарата Галавит в лечении нарушений клеточного звена иммунитета, в том числе и в онкологической практике. Целью настоящего исследования было изучение эффективности комплексной терапии с включением иммуномодулятора Галавит в лечение дисплазии шейки матки на фоне острого специфического воспаления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенного исследования было обследовано 47 пациенток с дисплазией шейки матки различных степеней тяжести в условиях острого трихомонадного или хламидийного кольпита. Критерием включения пациенток в исследование являлось наличие дисплазии шейки матки различной степени тяжести по данным жидкостной цитологии в условиях острого трихомонадного или хламидийного кольпита. Средний возраст обследованных женщин составил $32,4 \pm 5,2$ года.

Спектр выполненных обследований включал в себя цитологическое обследование шейки матки, исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление возбудителей ИППП, кольпоскопическое обследование, также исследовалась степень чистоты влагалища. Для оценки эффективности проведенного лечения использовали ПЦР-диагностику, бактериологическое и жидкостное цитологическое исследования мазка шейки матки через 1 и 6 месяца после лечения, клинического анализа крови (оценивались показатели лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов), исследования иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , титр антител IgG, IgA, IgM к *Chlamydiales Trachomatis* определялся методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы pELISA).

Всем 47 пациенткам проводилась этиотропная антибактериальная терапия с учетом характера возбудителя, санация влагалища, витаминотерапия. Для оценки роли иммунокоррекции в комплексе антибактериальной терапии, направленной на элиминацию возбудителя и регресса дисплазии шейки матки, в основной группе проводилась иммунотерапия препаратом Галавит, в то время как группа сравнения получала комплексное лечение без иммуномодуляторов.

В результате проведенного лечения у пациенток основной группы, получавшей комплексную антибактериальную терапию в сочетании с препаратом Галавит, по данным иммунограммы наблюдалось достоверное увеличение уровня CD3+ и CD4+-лимфоцитов, ИНФ- γ и ИЛ-2, тогда как в группе сравнения отмечено снижение показателей иммунной защиты организма

До начала лечения в основной группе, состоящей из 25 пациенток, у 21 пациентки по результатам ПЦР-исследования выявлено инфицирование хламидиями и у 4 пациенток – трихомониаз, в группе сравнения, включавшей 22 пациентки, по результатам обследования хламидиоз установлен в 19 случаях, в 3 – выявлены трихомонады. В основной группе по результатам жидкостной цитологии LSIL диагностирован у 16 пациенток, у 9 обследованных выявлены признаки HSIL, в группе контроля LSIL выявлен в 17 случаях и в 5 случаях HSIL. Пациенткам обеих групп с верифицированной методом ПЦР хламидийной инфекцией был назначен курс антибактериальной терапии препаратом группы макролидов (джозамицин – 1 г разово, затем 0,5 г 2 р/сут 10 дней), пациенткам с трихомонадным кольпитом был назначен метронидазол по схеме 250 мг 2 р/сут 10 дней перорально в сочетании с влагалищной формой в виде суппозитория 1 р/сут 10 дней. Санация влагалища производилась с применением антисептических суппозитория на основе хлоргексидина № 10. Пациенткам основной группы была назначена иммунотерапия препаратом Галавит по схеме 100 мг 1 раз в 3 дня (ректальные свечи), продолжительность курса составила 30 дней.

Оценка эффективности лечения производилась через 1 и 6 месяцев после окончания терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из *таблицы 1*, у пациенток обеих групп до начала лечения наблюдались изменения, характерные для острого воспалительного процесса, которые в результате проведенной этиотропной терапии и иммунотерапии достигали нормальных значений в большей степени у пациенток основной группы.

Пациенткам обеих групп было выполнено клинико-лабораторное обследование состояния иммунной системы, а также состояния специфического иммунного ответа на возбудителя ИППП.

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты $\times 10^3$	10,2 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 0,8*	11,5 $\pm$ 0,7	4,9 $\pm$ 0,8*
Лимфоциты, %	29,3 $\pm$ 0,5	34,5 $\pm$ 1,4	28,5 $\pm$ 1,2	31,3 $\pm$ 0,8
Моноциты, %	2,7 $\pm$ 1,2	3,5 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,7
Гранулоциты, %	55,4 $\pm$ 1,4	49,4 $\pm$ 1,2	57,2 $\pm$ 0,9	54,4 $\pm$ 0,7
СОЭ, мм/ч	35 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,4*	29 $\pm$ 0,7	10,6 $\pm$ 0,4*

* различия достоверны, $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения**Таблица 2. Иммунологические показатели у больных с дисплазией эпителия шейки матки (до и после комплексного лечения)**

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+-лимфоциты, %	56,4 $\pm$ 1,2	63,2 $\pm$ 3,5*	55,4 $\pm$ 0,5	51,2 $\pm$ 1,5
CD4+-лимфоциты, %	39,5 $\pm$ 3,7	46,6 $\pm$ 1,2*	38,8 $\pm$ 1,9	40,4 $\pm$ 1,2
CD8+-лимфоциты, %	21,8 $\pm$ 1,2	25,2 $\pm$ 0,6	22,6 $\pm$ 1,9	23,4 $\pm$ 0,5
ИНФ- γ , %	26,9 $\pm$ 1,5	38,2 $\pm$ 1,3*	25,1 $\pm$ 1,7	28,1 $\pm$ 1,2
ИЛ-2	3,2 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,7*	4,3 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 1,5
ИЛ-4	36,2 $\pm$ 1,7	34,2 $\pm$ 1,4	37,5 $\pm$ 1,3	35,4 $\pm$ 1,2

* различия достоверны, $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения

Как видно из *таблицы 2*, у пациенток до начала лечения наблюдалось статистически достоверное снижение уровня CD3+- и CD4+-лимфоцитов, ИНФ- γ и ИЛ-2. В результате проведенного лечения у пациенток основной группы, получавшей комплексную антибактериальную терапию в сочетании с препаратом Галавит, по данным иммунограммы наблюдалось достоверное увеличение уровня CD3+- и CD4+-лимфоцитов, ИНФ- γ и ИЛ-2, тогда как в группе сравнения отмечено снижение показателей иммунной защиты организма.

По результатам контрольного цитологического исследования, проведенного через 1 месяц после лечения, у пациенток основной группы в большем проценте случаев зарегистрирован регресс дисплазии шейки матки по сравнению с группой сравнения

В *таблице 3* приведены данные динамики специфических иммуноглобулинов, уровень которых отражает эффективность иммунного ответа против специфического возбудителя. Как видно из *таблицы 3*, у пациенток

основной группы на фоне комплексной терапии с препаратом Галавит отмечается достоверно более выраженная динамика снижения уровня IgG и IgM к *Chlamydiales Trachomatis* по сравнению с группой контроля без иммунотерапии. Уровень IgA в обеих группах достоверно не различался, его снижение соответствовало периоду реконвалесценции.

Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность препарата Галавит в составе комплексного лечения острого трихомонадного и хламидийного кольпита способствует нормализации функциональной активности иммунитета на местном и системном уровне

По результатам контрольного цитологического исследования, проведенного через 1 месяц после лечения, у пациенток основной группы в большем проценте случаев зарегистрирован регресс дисплазии шейки матки по сравнению с группой сравнения. В основной группе через 1 месяц после окончания терапии у 21 пациентки (84%) из группы с диагностированным ранее LSIL и HSIL наблюдалась регрессия дисплазии, у 4 (16%) пациенток, по данным контрольной жидкостной цитологии, LSIL сохранялся. В группе сравнения без иммунотерапии после проведенной антибактериальной терапии полный регресс дисплазии установлен у 9 пациенток (41%), у 12 (55%) LSIL сохранялся и у пациенток с ранее выявленным HSIL в 1 (4%) случае наблюдался регресс в LSIL.

По данным ПЦР и бактериоскопического исследования, через 1 и 6 месяцев после лечения признаков возбудителя выявлено не было, пациенткам были назначены оральные контрацептивы, и через 6 месяцев при контрольной жидкостной цитологии признаков дисплазии не было выявлено ни у одной пациентки обеих групп.

Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность препарата Галавит в составе комплексного лечения острого трихомонадного и хламидийного кольпита способствует нормализации функциональной активности иммунитета на местном и системном уровне, что в

Таблица 3. Сравнение иммунологических показателей у пациенток обеих групп на фоне инфицирования *Chlamydiales Trachomatis* (до и через 1 месяц после окончания комплексного лечения)

Показатель титра антител	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgG	1530 $\pm$ 35	125 $\pm$ 13*	1745 $\pm$ 28	215 $\pm$ 18
IgM	1765 $\pm$ 48	12 $\pm$ 2,4*	1829 $\pm$ 35	39 $\pm$ 3,5
IgA	246 $\pm$ 24	15 $\pm$ 0,7	364 $\pm$ 15	10 $\pm$ 0,5

* различия достоверны, $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям у пациенток в группе сравнения

итоге позволяет достичь стойкой элиминации возбудителя и повысить эффективность лечения, ускорить регресс возникшей на фоне воспаления дисплазии эпителия шейки матки.

Таким образом, на основании проведенного нами исследования очевидным является преимущество комплексного лечения дисплазии шейки матки на фоне специфического кольпита с применением иммунотерапии. Следует отметить, что в процессе лечения препаратом Галавит не было выявлено нежелательных реакций

или побочных явлений у пациенток основной группы, удобная для применения форма препарата позволяла проводить лечение без отрицательного влияния на качество жизни и активность пациенток, что немаловажно для контингента молодых пациенток. Применение препарата Галавит позволило за короткий курс лечения провести эффективную иммунокоррекцию и добиться не только стойкого иммунного ответа в отношении специфического воспалительного процесса, но и регресса диспластических изменений эпителия шейки матки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2017. 250 с.
2. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: «ГЭОТАР - Медиа», 2015, с. 288.
3. He HJ, Pan LY et al. Clinical analysis of the effect of cervical conization in fertility and pregnancy outcome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2007, 42(8): 515-517.
4. Disaia PJ, Creasman WT. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ.; под ред. Е.Г. Новиковой. М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. Т. 1.
5. Голованова В.А., Евстигнеева Л.А. Некоторые особенности клинического течения рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, 2008. 87 с.
6. Wentzensen N, Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: Verification bias revisited. *BJOG*. 2017 Jun 24. doi: 10.1111/1471-0528.14797. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2012, 16(3).
7. Мавров И. Половые болезни. АСТ ПРЕСС КНИГА. 2002. 752 с.
8. Goldman L., Schafer A.I. Goldman's Cecil Medicine. Elsevier Saunders, 24-th Edition. 2011: 2672.
9. Кудрявцева Л.В., Мисюрина О.Ю., Генерозов Э.В., Говорун В.М., Бурова А.А., Маликов В.Е., Липова Е.В., Баткаев Э.А. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции. М., 2004. 29 с.
10. Kaur S, Khurana S, Bagga R, Wanchu A, Malla N. Antitrichomonas IgG, IgM, IgA, and IgG subclass responses in human intravaginal trichomoniasis. *Parasitology Research*, 2008, 103(2): 305-12.
11. Добрица В.П., Ботерашили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей. СПб.: Политехника, 2001: 164-165.
12. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Пескова Е.О., Никогосян С.Д. Опыт применения препарата «Галавит» у гинекологических больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Медицинский альманах*, 2012, 5: 78-81.

ГАЛАВИТ®

ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

ПОМОЖЕТ ЗАКОНЧИТЬ ИСТОРИЮ БОЛЕЗНИ



НОРМАЛИЗУЕТ МЕСТНЫЙ И СИСТЕМНЫЙ ИММУНИТЕТ

ПОЗВОЛЯЕТ УСКОРИТЬ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ
И УВЕЛИЧИВАЕТ ПЕРИОД РЕМИССИИ¹

СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОВТОРНЫХ ОБОСТРЕНИЙ²

ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ³

ВХОДИТ В **ТОП-3 НАЗНАЧАЕМЫХ
препаратов ГИНЕКОЛОГАМИ³**

Р N000088/02; Р N000088/03. ООО «Сэлвим». Информация предназначена для медицинских работников. Реклама

1. Усовцев И.А. Применение нового отечественного иммуномодулятора Галавит в лечении урогенитальных инфекций. // Terra Medica. - 2004. - №2. 2. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки/ Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т.4, №2. - С. 20-23. 3. В группе иммуностимуляторы L03A. По данным ООО «Синовейт Комкон», весна 2015 г.



СЭЛВИМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ:

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Анемия часто выявляется у женщин во время беременности и в послеродовом периоде. Данный факт обусловлен физиологически возрастающими потребностями плода и нередко исходно сниженными запасами железа в организме матери. Железодефицит может лежать в основе ряда осложнений периода гестации как для самой женщины, так впоследствии и для новорожденного. Максимально быстрая, эффективная и безопасная коррекция железодефицитной анемии, особенно тяжелых ее форм, позволяет не допустить осложнений и улучшить исходы беременности. Основным методом лечения железодефицитной анемии является прием препаратов железа. Однако пероральные формы далеко не во всех случаях позволяют достичь эффекта, учитывая особенности усвоения железа в желудочно-кишечном тракте. Карбоксимальтозат железа – это внутривенный препарат, который обладает хорошей переносимостью, а главное, эффективно и быстро восполняет дефицит железа у беременных со второго триместра и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: анемия, железодефицит, беременность, послеродовой период, карбоксимальтозат железа.

M.A. VINOGRADOVA, PhD in medicine

Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health, Moscow

IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANCY: PECULIARITIES OF THERAPY

Anemia is common in women during pregnancy and in the postpartum period. This disorder is caused by the physiologically increasing needs of the fetus and often initially reduced iron stores in the mother's body. Iron deficiency can underlie a number of complications of the gestation period for both the woman and the newborn at a later time. The fastest, most effective and safe management of iron deficiency anemia, especially in its severe forms, allows avoiding complications and improving pregnancy outcomes. Administration of iron supplements is the main method of management of iron deficiency anemia. However, oral forms do not allow achieving the effect in all cases, taking into account the peculiarities of iron absorption from the GI tract. Ferric carboxymaltose is an intravenous drug that has good tolerability and, what is most importantly, effectively and quickly replenishes iron deficiency in pregnant women starting from the second trimester and in the postpartum period.

Keywords: anemia, iron deficiency, pregnancy, postpartum period, ferric carboxymaltose.

Анемия является самым распространенным патологическим состоянием: им страдают до трети населения в мире [1]. Наиболее подвержены развитию анемии женщины, особенно репродуктивного возраста. Связано это с воздействием репродуктивных факторов (менструальный цикл, периоды беременности и лактации, ряд причин для манифестации геморрагического синдрома в случае патологии репродуктивной сферы). Нередко особенности питания и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются дополнительными причинами анемии. Также известны другие причины анемии, требующие обязательного исключения при планировании терапии анемии [2]. Для своевременного выявления и коррекции анемии предложены и широко используются алгоритмы дифференциальной диагностики и эффективной терапии [3].

Во время беременности снижение гемоглобина регистрируется в 41,8% случаев [4], причем в подавляющем большинстве случаев (95% из них) причиной анемии является железодефицит, а 40% имеют нарушения обмена железа еще до беременности [5]. Принимая во внимание физиологическое увеличение потребности в железе во время гестации, очевидным является тот факт, что всем женщинам репродуктивного возраста, а особенно беременным и планирующим беременность, необходимо

мониторировать показатели обмена железа, в первую очередь ферритина, снижение которого менее 30 мг/дл является свидетельством истощения запасов железа и требует назначения беременным терапии препаратами железа [6]. Почему же столь важно своевременно корректировать железодефицит, а тем более им обусловленную анемию во время беременности? С одной стороны, железодефицитная анемия (ЖДА) оказывает отрицательное влияние на самочувствие беременной женщины, с другой стороны, что особенно важно, возможно негативное влияние материнской ЖДА на состояние плода и впоследствии развитие новорожденного [7]. В таблице представлены основные результаты влияния железодефицита на исходы беременности.

Существуют данные о неблагоприятном влиянии ЖДА на формирование плаценты и повышении риска отслойки плаценты и кровотечения в родах [9].

В связи с этим своевременная диагностика и адекватная терапия ЖДА оказывают положительное воздействие на исходы беременности как для матери, так и для плода. Аллен и соавт. [10] предположили наличие 3 потенциальных механизмов, посредством которых материнская ЖДА может влиять на плод: гипоксия, окислительный стресс и инфекции. Имеются многочисленные сообщения о возможном влиянии уровня материнского гемоглобина на

снижение веса новорожденного и частоту преждевременных родов. Анемия, диагностированная в первой половине беременности, отрицательно влияет на физические показатели плода, и в первую очередь вес, тогда как в III триместре беременности этой связи нет [11]. Таким образом, результаты ряда исследований подтверждают взаимосвязь между материнской ЖДА в ранние сроки беременности и риском снижения веса новорожденного. Нарушение психомоторного и/или умственного развития описаны у детей от матерей с анемией. Также дефицит железа может негативно влиять на социальное поведение и иметь связь с возникновением различных заболеваний во взрослом возрасте [12]. На основании многочисленных исследований получены существенные доказательства того, что материнская ЖДА увеличивает риск преждевременных родов и низкого веса новорожденных. Учитывая широкую распространенность ЖДА у беременных, необходимо своевременное выявление дефицита железа до развития анемии [13]. ЖДА еще с более высокой частотой встречается в послеродовом периоде. Этому способствует как повышенная физиологическая потребность в железе во время беременности, так и кровопотеря в родах и дальнейшая лактация [14].

Основным методом лечения ЖДА является применение препаратов железа (внутри или внутривенно) [15]. При анемии легкой степени обычно используют пероральные препараты железа, основное преимущество которых – удобство применения. Однако они неэффективны при синдроме нарушенного всасывания и часто вызывают нежелательные реакции со стороны ЖКТ (в зависимости от формы до 40% пациентов). Кроме того, для восполнения дефицита железа лечение пероральными препаратами

Во время беременности снижение гемоглобина регистрируется в 41,8% случаев, причем в подавляющем большинстве случаев (95% из них) причиной анемии является железодефицит, а 40% имеют нарушения обмена железа еще до беременности

необходимо продолжать в течение длительного времени (2–3 месяца). Во время беременности и после родов требуется максимально быстрая, эффективная и безопасная коррекция железодефицита, поэтому при средней и тяжелой форме анемии во второй половине беременности предпочтительно применение парентеральной формы препарата железа, в частности карбоксимальтозата железа [16]. Основные показания к внутривенному введению препаратов железа – необходимость быстро добиться эффекта, плохая переносимость препаратов для приема внутрь или их неэффективность (синдром мальаб-

сорбции, хроническая потеря железа, превышающая скорость его восполнения). Кроме того, внутривенное введение железа считают методом выбора у женщин с хронической болезнью почек, воспалительными заболеваниями

Результаты ряда исследований подтверждают взаимосвязь между материнской ЖДА в ранние сроки беременности и риском снижения веса новорожденного. Нарушение психомоторного и/или умственного развития описаны у детей от матерей с анемией

кишечника, злокачественными опухолями [17]. Для внутривенного введения применяют сферические железоуглеродные коллоиды. Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии. Комплексы с низкой молекулярной массой, например глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы глюконата железа выводится почками в первые часы после приема препарата и не используется для эритропоэза. Более стабильны препараты декстрана железа, которые обладают высокой молекулярной массой, однако они характеризуются повышенным риском развития аллергических реакций.

Карбоксимальтозат железа, с одной стороны, является высокомолекулярным комплексом железа, а с другой стороны, практически не вызывает реакции гиперчувствительности и в отличие от сахарата и глюконата железа может вводиться в более высокой дозе. По эффективности карбоксимальтозат и сахарат железа существенно не отличаются, однако переносимость существенно лучше в случае терапии карбоксимальтозатом железа. Применение карбоксимальтозата железа позволяет вводить за одну инфузию до 1 000 мг железа (внутривенно капельно в течение 15 мин), в то время как максимальная доза

Таблица. Влияние железодефицита на мать и плод [8]

	Беременная женщина/ родильница	Плод, исходы беременности	Новорожденный
Железодефицит без анемии	Утомляемость Снижение концентрации Раздражительность Снижение толерантности к физической нагрузке	Гипертрофия плаценты – усиление ангиогенеза	Увеличение соотношения «плацента – плод» – предиктор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета во взрослой жизни
Железодефицитная анемия	То же плюс тахикардия Одышка Головная боль Дисфагия Извращение вкуса Бледность Глоссит Койлонихии	Гемоглобин < 90 г/л: Преждевременные роды (риск вдвое выше) Снижение веса новорожденного	Снижение оценки по шкале Апгар Снижение запасов железа ассоциировано с задержкой роста и нервно-психического развития

железа в виде сахара составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Таким образом, одна-две инфузии карбоксимальтозата железа позволяют в большинстве случаев восполнить дефицит железа и добиться быстрого увеличения уровня гемоглобина, что особенно важно при наличии тяжелой анемии или при подготовке к родам.

Основные показания к внутривенному введению препаратов железа – необходимость быстро добиться эффекта, плохая переносимость препаратов для приема внутрь или их неэффективность (синдром мальабсорбции, хроническая потеря железа, превышающая скорость его восполнения)

По данным метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований, примерно у 4 300 больных ЖДА различного происхождения [18] внутривенное введение карбоксимальтозата железа привело к более значительному увеличению средних уровней гемоглобина, ферритина и степени насыщения трансферрина по сравнению с пероральными препаратами железа, а также сопровождалось достоверным снижением частоты желудочно-кишечных расстройств, в том числе запора, тошноты, рвоты и диареи. Имеется большое количество данных о преимуществах карбоксимальтозата железа перед другими парентеральными формами [19] и перед пероральными препаратами [20] как во время беременности [21], так и после родов [22]. В нашем обзоре [23] представлены данные по успешному применению карбоксимальтозата как вне беременности, так и в процессе гестации и после родов. Эффективность и безопасность карбоксимальтозата железа в акушерской практике установлены как в многочисленных литературных данных, так и нашим опытом.

Наши собственные ретроспективные данные [24, 25] свидетельствуют о частоте выявления анемии во время беременности – 24,3% (312/1284 беременных в период 2012–2014 гг.). ЖДА диагностирована у 267 (85,6%) среди беременных со сниженным гемоглобином. Многоплодная беременность выявлена у 12 (4,5%) из них. Женщины с ЖДА наблюдались нами в различные сроки гестации – по мере обращения для ведения беременности в наш Центр: с ранних сроков беременности – 46 (17,2%), со II триместра – 72 (27%), с III триместра – 149 (55,8%).

Диагноз ЖДА был установлен до начала нашего наблюдения, и начата терапия пероральными препаратами железа с недостаточным эффектом (сохраняющаяся картина ЖДА) и различной переносимостью – 94 (35,2%).

В случае выявления нами снижения гемоглобина менее 90 г/л и наличия признаков железодефицита независимо от исходной терапии пациенткам со II триместра беременности назначался карбоксимальтозат железа в стартовой дозе 500–1000 мг внутривенно капельно в течение 15 минут с повторным введением через 7 дней. Таких беременных в данной группе было 48, причем

6 (12,5%) – с многоплодной беременностью. Анемия менее 70 г/л диагностирована у 7 (14,6%) больных, 70–80 г/л – у 17 (35,4%), 80–90 г/л – у 24 (50%). При тяжелой анемии с уровнем гемоглобина менее 80 г/л и выраженным анемическим синдромом у 18 (37,5%) больных применялся препарат эритропоэтина в дозе 150 МЕ/кг в сочетании с карбоксимальтозатом железа. Трансфузии эритроцитарной взвеси потребовались 3 больным (6,25%).

В результате терапии с применением карбоксимальтозата железа нормализация гемоглобина к родам достигнута у большинства больных 39 (81,25%). Среди больных, не достигших нормализации гемоглобина к родам, основными причинами были длительность терапии менее 1 месяца вследствие позднего обращения и низкая комплаентность пациенток.

Все исследованные беременности у женщин с ЖДА, потребовавшей терапии карбоксимальтозатом железа, закончились рождением живых детей без пороков развития на 38–40-й неделях у 43 (89,6%), до 38 недель – у 5 (10,4%). ЖДА сохранялась в 4 из 5 данных наблюдений.

Осложнения беременности отмечались у 7 (14,6%) больных, причем у всех 7 на фоне персистирующей ЖДА. В целом частота осложнений беременности не отличалась от таковой в общей популяции. Из осложнений наблюдались: хроническая плацентарная недостаточность с синдромом задержки развития плода – 2/7, преэклампсия – 1/7, отслойка нормально расположенной плаценты – 1/7, сниженный вес новорожденного – 5/7, послеродовое кровотечение – 3/7.

Осложнения, выявленные после родов, зарегистрированы у 11 (22,9%), причем анемия к моменту родов сохранялась у 9 (81,8%) из них. У всех 11 отмечена анемия в послеродовом периоде, на этом фоне развилась гипогалактия у 2 (18,2%) женщин, ЖДА у новорожденных – в 5 (45,5%) наблюдениях.

Карбоксимальтозат железа, с одной стороны, является высокомолекулярным комплексом железа, а с другой стороны, практически не вызывает реакции гиперчувствительности и в отличие от сахара и глюконата железа может вводиться в более высокой дозе

На основании проведенного исследования можно заключить, что железа карбоксимальтозат является эффективным и безопасным терапевтическим подходом для лечения ЖДА у беременных. Исходы беременности у женщин, своевременно излеченных от ЖДА, схожи с таковыми у здоровых женщин. В случае же сохраняющейся ЖДА значительно возрастает риск осложнений беременности и послеродового периода [26, 27].

Таким образом, ключевыми рекомендациями по терапии ЖДА в акушерстве являются [3]:

■ при снижении ферритина менее 30 мкг/л и гемоглобина требуется назначение препарата железа, терапия первой линии при легкой форме анемии – пероральные препараты железа;

■ факторы, повышающие вероятность железодефицита во время беременности: диета, ограничивающая мясные продукты, многоплодная беременность, интервал менее 1 года между последующими беременностями, ЖДА в анамнезе, возраст до 20 лет, склонность к кровотечениям (болезнь Виллебранда и другие наследственные коагулопатии);

■ применение парентерального препарата железа возможно со II триместра беременности и после родов при недостаточной эффективности или плохой переносимости пероральных форм, а также в случае тяжелого анемического синдрома. Переливание эритроцитсодержащих сред должно быть крайне ограничено ургентными состояниями;

■ противопоказания для терапии парентеральными препаратами железа: анафилактическая реакция на данный парентеральный препарат железа в анамнезе, I триместр беременности, активная острая или хроническая инфекция, хроническое заболевание печени;

■ среди парентеральных препаратов железа предпочтительнее применение железа карбоксимальтозата в связи с лучшим профилем безопасности во время беременности, еженедельным введением в виде короткой внутривенной инфузии.

Во II и III триместрах беременности карбоксимальтозат железа имеет уникальную доказанную эффективность

в случае тяжелого анемического синдрома, обусловленного железодефицитом, плохой переносимости или недостаточного усвоения пероральных препаратов. Также данный терапевтический подход имеет сравнимую с пероральными препаратами эффективность, но достигаемую в более короткие сроки, что чрезвычайно важно в условиях ограниченного времени. Это особенно важно для подготовки к родам.

Во II и III триместрах беременности карбоксимальтозат железа имеет уникальную доказанную эффективность в случае тяжелого анемического синдрома, обусловленного железодефицитом, плохой переносимости или недостаточного усвоения пероральных препаратов

Своевременная диагностика ЖДА и терапевтические подходы с применением терапии препаратом железа карбоксимальтозата позволяют большинству женщин в кратчайшие сроки достигнуть эффекта в коррекции анемии и, следовательно, не допустить развития осложнений и улучшить исходы беременности.



ЛИТЕРАТУРА

- Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*, 2016 Jan, 91(1): 31-38.
- Achebe MM and Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *BLOOD*, 2017 Feb 23, 129(8): 940-949.
- Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Анемия при беременности: алгоритмы диагностики и лечения железодефицита. *Акушерство и гинекология*, 2014, 8: 138-143.
- McLean E et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr*, 2009, 12(4): 444-454.
- Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol*, 2008, 87: 949–959.
- Виноградова М.А., Федорова Т.А. Железодефицитная анемия во время беременности – профилактика и лечение. *Медицинский совет*, 2015, 9: 78-82.
- Breyman C. et al. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *Journal of perinatal medicine*, 2011, 39(2): 113-121.
- The Obstetric Hematology Manual edited by Sue Pavord, Beverley Hunt. Cambridge University Press, 2010: 13-27.
- Arnold DL, Williams MA, Miller RS, Qiu C & Sorensen TK. Maternal iron deficiency anaemia is associated with an increased risk of abruptio placentae – a retrospective case control study. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35, 446-452.
- Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *Am J Clin Nutr*, 2001, 131: 581S–9S.
- Scholl TO and Reilly T. Anemia, Iron and Pregnancy Outcome. *Am J Clin Nutr*, 2000, 130: 443S–447S.
- Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr*, 2008, 138: 2534-2536.
- Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности. *Акушерство и гинекология*, 2015, 7: 78-82.
- Breyman C et al. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2010, 282(5): 577-580.
- Баранов И.И., Дегтярева Е.И., Апресян С.В. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, 3-е изд. М., 2016.
- Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. *Клин фармакол тер*, 2012, 21(2): 48-53.
- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010(1): 338-47.
- Moore R, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord*, 2011, 1: 4.
- Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med*, 2012, 40(5): 469-74.
- Breyman C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R and Dudenhausen J, on behalf of the FER-ASAP investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*, 2016, Jun 8. pii: /j/jpm.e.ahead-of-print/jpm-2016-0050/jpm-2016-0050.xml. doi: 10.1515/jpm-2016-0050.
- Froessler B. et al. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*, 2014, 14(1): 115.
- Breyman C et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2008, 101(1): 67-73.
- Виноградова М.А. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии в акушерско-гинекологической практике. *Клиническая фармакология и терапия*, 2014, 23(4): 36-40.
- Vinogradova MA, Fedorova TA, Strelnikova EV et al. Anemia during the Pregnancy: The Management and Outcomes Depending on the Etiology Blood, 2014, 56th ASH Annual Meeting Abstracts, December 6-9, 2014, San Francisco, California. *Blood*, 2014, 124: 4830.
- Vinogradova MA, Fedorova TA, Rogachevsky OV. Iron deficiency anemia during pregnancy: the treatment approaches and outcomes. *British Journal of Haematology*, 2015, 169(suppl 1): 100-101.
- Шевелева Г.А., Федорова Т.А., Дубровина Н.В., Сокур Т.Н., Бакуридзе Э.М. Нарушение вегетативной регуляции у беременных с железодефицитной анемией и способы ее коррекции. *Акушерство и гинекология*, 2017, 6: 35-40.
- Радзинский В.Е., Ординец И.М., Побединская О.С. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*, 2016, 12: 125-130.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА НЕОБХОДИМОСТЬ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Определение оптимальных путей коррекции дефицита магния и профилактики осложнений магнидефицитных состояний – важная задача. Применение пероральных препаратов магния корректирует дефицит магния у беременных, снижает вероятность прерывания беременности.

Ключевые слова: дефицит магния, женщины, коррекция, микроэлементы.

V.E. BALAN, MD, Prof., A.S. ZURAVEL, E.V. TIKHOMIROVA, PhD in medicine, E.M. PANINA, V.V. OVCHINNIKOVA, PhD in medicine
Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

A MODERN LOOK AT A NEED TO CORRECT MAGNESIUM DEFICIENCY IN PREGNANCY

Definition of the most relevant ways of magnesium deficiency correction and prevention of magnesium-deficiency states complications is an important task. Application of peroral magnesium preparations corrects magnesium deficiency in the pregnant, reduces probability of miscarriage and eclampsy, development of gestational diabetes and obesity

Keywords: pregnancy, gynecology, magnesium deficiency, woman, correction, microcells.

Давно известно, что магний – один из самых распространенных элементов на Земле. Он был выделен еще в 1808 г. великим английским химиком и физиком, одним из основоположников современной респираторной терапии и электрохимии Гэмфри Деви. В организме человека содержится около 22–26 г этого элемента; две трети его концентрируется в костях, одна треть – в тканях и только около 1% в крови. Магний является жизненно важным минералом, необходимым для поддержания оптимального здоровья и обеспечивает выполнение широкого спектра биологических функций. По подсчетам ученых, магний участвует в 350 процессах организма. Среди патологий элементного статуса у женщин недостаточность магния занимает лидирующую позицию. По данным проведенного в Германии исследования (H.F. Schimatschek, 2001), включившего 16 000 человек, распространенность гипомagneзмии в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7% [1]. Дефицит магния и его последствия становятся актуальной проблемой современного общества. Несмотря на то что магний широко распространен в природе, в общей популяции нередко встречается его дефицит. Это связано с частыми и хроническими стрессами, неправильным образом жизни, вредными привычками, высокой заболеваемостью, приемом эстрогенсодержащих гормональных препаратов. В литературе отмечен прогрессирующий рост числа публикаций, посвященных клиническим исследованиям роли коррекции дефицита магния в различные периоды жизни и при различных состояниях (в 8 раз за последние 30 лет), 12,7% от общего количества всех публикаций в Medlajn посвящены аспектам применения магния в акушерстве и гинекологии [2]. В России с 2011 по 2015 г. проведены важнейшие исследования, посвященные распространенности дефицита магния. К ним относятся:

скрининг магния в плазме и эритроцитах в условиях многопрофильного стационара (Mg Screen), открытая несравнительная наблюдательная программа за беременными с симптомами дефицита магния (MAGIC), открытая несравнительная наблюдательная программа за беременными с симптомами дефицита магния (MAGIC 2), открытая несравнительная наблюдательная программа за беременными с симптомами дефицита магния (MAGYN). Выводы этих исследований оказались неутешительными: дефицит магния у беременных женщин в России достигает 81,2–80,9% [3, 4]. Установленная в России норма содержания MG в крови 0,80–0,85 ммоль/л [5].

Необходимо подчеркнуть, что снижение уровня магния в крови констатирует уже тяжелую магниевую недостаточность, так как поддержание этого уровня возможно определенное время за счет выхода магния из депо. В связи с этим важно обращать внимание на симптомы дефицита магния и вовремя проводить коррекцию [6].

Развитие дефицита магния как у мужчин, так и у женщин проявляется множеством симптомов и синдромов: склонностью к тромбообразованию и нарушениям сердечного ритма, вплоть до фатальных, повышением общего и периферического сосудистого сопротивления; увеличением уровня холестерина в крови и ускорением развития атеросклероза, синдромом хронической усталости; головными болями; снижением умственной работоспособности; утомляемостью; бессонницей, депрессией, ухудшением иммунного ответа. Кроме того, возможны судороги скелетных мышц, мышц кишечника, бронхоспазм; повышение сократимости матки; усугубление остеопороза, размягчение зубной эмали; стимулируется образование оксалатных камней в почках. Симптомы дефицита магния у женщин встречаются на 20–30% чаще, чем у мужчин [7]. У беременных потребность в магнии возрастает в 2–3 раза, что связывают с ростом и раз-

витием плода, увеличением общей массы крови, высоким уровнем эстрогенов, увеличением массы матки, появлением и ростом плаценты (матка и плацента относятся к органам с максимальной концентрацией магния) [8]. При обсуждении вопроса о роли магния для поддержки беременности наиболее важными являются пять следующих вопросов: 1) дефицит магния в организме и его клинические проявления; 2) преэклампсия и эклампсия; 3) преждевременные роды, невынашивание беременности; 4) глюкозотолерантность, гестационный диабет, метаболический синдром после родов с избыточной прибавкой массы тела во время беременности; 5) используемые препараты магния, в т. ч. сульфат магния и пероральные формы [1].

Дефицит магния у беременных может проявляться мышечными подергиваниями и судорогами в икроножных мышцах. Иногда возникают аритмии, повышенная возбудимость, утомляемость, головокружение, чувство тревоги и беспокойства. Акушерская и гинекологическая практика свидетельствует, что дефицит магния приводит к проблемам имплантации эмбриона и высокому риску самопроизвольного аборта [7, 9]. Проявлениями дефицита магния у беременных могут служить кальциноз плаценты (как следствие нарушения обмена кальция в условиях дефицита магния); длительная угроза прерывания беременности; преждевременные роды; дисфункция родовой деятельности; боли в спине, пояснице и тазовом отделе; симфизопатия и симфизит; преэклампсия и эклампсия. При беременности значительно увеличивается выраженность системного воспаления, атеросклеротических и протромботических процессов: у многих женщин со II триместра возникают тромбофилические нарушения гемостаза, глюкозотолерантность, метаболический синдром и гестационный сахарный диабет [8, 10]. Огромный интерес представляет существующая взаимосвязь развития избыточной прибавки в массе тела во время беременности, метаболического синдрома в послеродовом периоде и гестационного сахарного диабета с дефицитом магния [11]. Известно, что нормальное потребление пищевого магния обратно пропорционально риску развития артериальной гипертензии и гестационного диабета у беременных. Магний является важным медиатором как углеводного, так и липидного метаболизма, поэтому пониженные уровни магния в плазме крови ассоциированы с более яркой выраженностью ожирения и метаболического синдрома. Магний является кофактором 720 белков, и дефицит магния оказывает негативное влияние на биологическую активность генов и кодируемых ими магниезависимых белков. Современный метод биоинформационного анализа позволил установить именно те гены, нарушение активности которых будет приводить к аномалиям липидного метаболизма и способствовать развитию метаболического синдрома на фоне недостаточного потребления магния с пищей [12]. В результате анализа был установлен список генов/белков, снижение активности которых на фоне дефицита магния способствует развитию нарушений липидного метаболизма. Магний является неотъемлемой составной частью

активных центров ферментов, и дефицит магния способствует неизбежному падению активности этих белков, что ведет к снижению скорости биотрансформации жиров. Спад активности липидного метаболизма, нарушения регуляции липидного метаболизма и передачи сигнала от адренергических рецепторов приведет к снижению интенсивности энергетического метаболизма и нарушению липидного баланса в плазме крови. В частности, на фоне гипомagneзиемии обязательно произойдет увеличение уровней триглицеридов плазмы (вследствие сниженной активности генов ACSM1, 2, 3, 4, 5, 6; ACSL1, 2, 3, 4, 5; LPIN2, 3) и снижение уровней липопротеинов высокой плотности (снижение активности LCAT, PPARA, B, C, D; PRKAA 1, 2), что действительно наблюдается при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме у детей в любом возрасте [13]. У девушек такой тип ожирения наблюдается при поликистозе яичников и нарушает менструальную и репродуктивную функции.

Современный метод биоинформационного анализа позволил установить именно те гены, нарушение активности которых будет приводить к аномалиям липидного метаболизма и способствовать развитию метаболического синдрома на фоне недостаточного потребления магния с пищей

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) также значительно «помолодела», особенно с учетом частоты погрешностей в диете и дефицита магния в питании детей. Долгосрочное потребление физиологически достаточных доз магния снижает риск возникновения дискинезии желчного пузыря и ЖКБ. Дефицит магния, наоборот, способствует возникновению дислипидемии – одной из патофизиологических причин сгущения желчи. Взаимосвязь между потреблением магния и риском ЖКБ изучалась на протяжении 16 лет наблюдений за диетой. Потребление магния оценивали с помощью верифицированного опросника диеты. Было зарегистрировано 2 195 случаев ЖКБ. При сравнении подгрупп с самым низким и самым высоким потреблением магния относительный риск заболевания снижался на 33% при более высоком потреблении магния (отношение шансов 0,67; 95% доверительный интервал 0,59–0,77; $p < 0,0001$) [13]. Полагают, что развитие избыточной прибавки в массе тела во время беременности, метаболического синдрома в послеродовый период и гестационного диабета связаны с дефицитом магния [8, 14]. Известно, что нормальное потребление пищевого магния обратно пропорционально риску развития артериальной гипертензии и гестационного диабета у беременных. Уровень магния в сыворотке крови у женщин с диабетом отрицательно коррелирует с содержанием липидов в крови и жировой массой пациентки [14, 15]. Диабет у беременных сопровождается клеточным и внеклеточным истощением магния. Эпидемиологическими исследованиями убедительно подтверждено наличие дефицита магния у беременных с диабетом [12]. Магний

является кофактором ряда ключевых ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Кроме того, магний необходим для функционирования рецепторов инсулина в различных тканях. Магний требуется для адекватного использования глюкозы и передачи сигналов инсулину [16]. Полагается, что одним из механизмов данной патологии является тот факт, что недостаточное количество магния не в состоянии активизировать тирозинкиназу, которая является рецептором инсулина.

Экспериментальный дефицит магния через несколько дней вызывает клинически выраженный воспалительный ответ, характеризующийся лейкоцитозом, активацией макрофагов, выделением воспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и чрезмерным производством свободных радикалов. Воспаление вносит вклад в проатерогенные изменения в метаболизме липопротеинов, в эндотелиальную функцию и тромбообразование. Таким образом, дефицит магния ухудшает процессы метаболизма, создавая условия для формирования клинически выраженного метаболического синдрома [15]. В результате проведенных исследований было подтверждено известное положение о том, что гипомagneмия характерна для метаболического синдрома с ожирением. Дефицит магния в питании беременной усугубляет развитие вышеперечисленных патофизиологических процессов. Беременность сопровождается прогрессирующим снижением уровня магния как в сыворотке крови, так и в тканях в связи с высоким его потреблением на пластические и энергетические процессы и повышением ренальной экскреции почти на 25% [17]. Такой «физиологический» дефицит магния во время беременности в отсутствие адекватной нутриентной дотации может повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов вследствие повышения контрактильной активности миометрия, преэклампсии (гестоза), приводить к задержке внутриутробного роста плода, эмбриональным отекам, уродствам плода, дискоординации родовой деятельности, рождению детей с низкой массой тела [3, 8, 18]. Наличие общих проявлений дефицита магния, которые нередко имеют место при беременности, подтверждает тот факт, что во время беременности обостряются все хронические дефициты и заболевания. В частности, речь идет о снижении эластичности суставов и связочного аппарата, разрушении костей, в т. ч. остеопении как следствии нарушения процессов депонирования кальция, и т. п. Во время беременности нормализация содержания магния ведет к снижению тонуса матки, вазодилатации, улучшению кровотока в сосудах плаценты, снижению агрегации тромбоцитов, повышению активности простагланцинов и снижению активности тромбоксанов A₂. Восполнение должного содержания магния определяет адекватное функционирование ЦНС и периферической нервной системы, а также регуляцию сосудистого тонуса. Кроме этого, магний повышает устойчивость тканей плода к гипоксии, в т. ч. во время родов.

Биологическая роль магния многогранна, поскольку он является важнейшим элементом многих биохимических процессов, таких как стабилизация ДНК в процессах

митоза и мейоза, активизация более 300 ферментов: креатинкиназы, аденилатциклазы, фосфофруктокиназы, K-Na-АТФазы, ферментов белкового синтеза, гликолиза, трансмембранного транспорта ионов [8]. Магний, участвуя в процессах митоза и мейоза, способствует предотвращению формирования генетических пороков развития. Такие специфические белки нервной ткани, как глиофибриллярный кислый протеин (GFAP), S100, нейрон-специфическая енолаза (NSE), являются магниесодержащими. В частности, NSE – гликолитический цитоплазматический фермент дифференцированных нейронов, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват, представляет собой димерный металл-активирующий белок, содержащий два иона магния в субъединице: связанный конформационный ион и каталитический ион, который связывается с фермент-субстратным комплексом и индуцирует катализ. Данная реакция происходит в присутствии иона магния. Таким образом, магний необходим для катализа и для стабилизации димера [8, 14]. Для ряда нейроспецифических белков магний является кофактором. Таким образом, магний может выступать в качестве нейропротектора и играет важную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера, нередко сопутствующего патологии беременности. Магний принимает активное участие в процессе нервно-мышечной возбудимости и влияет на процессы терморегуляции организма [8, 9, 15]. Основной причиной применения магния у беременных все это время были невынашивание беременности и эклампсия.

Беременность сопровождается прогрессирующим снижением уровня магния как в сыворотке крови, так и в тканях в связи с высоким его потреблением на пластические и энергетические процессы и повышением ренальной экскреции почти на 25%

Первое назначение магния было проведено французским акушером М. Бертраном для снятия судорог при эклампсии в 1906 г.

Много дискуссий вызывает применение препаратов магния в качестве профилактики преждевременных родов, преэклампсии, невынашивания беременности. Частота преждевременных родов составляет 5–10% и, несмотря на развитие медицины, остается стабильной. Мертворождение при преждевременных родах встречается в 8–13 раз чаще, чем при доношенных родах. До 60–70% недоношенных детей погибают в первые дни жизни. А 50% недоношенных детей страдают тяжелыми неврологическими заболеваниями (детский церебральный паралич, гипоксически-ишемические поражения ЦНС), тяжелыми нарушениями зрения и слуха (вплоть до рождения слепоглухих детей) и тяжелыми хроническими заболеваниями дыхательной системы, причем рост частоты встречаемости таких расстройств в ряде случаев является обратной стороной успехов в выхаживании недоношенных детей и преодолении фатальных осложнений.

Самой эффективной тактикой борьбы с преждевременными родами является своевременная транспортировка женщины в специализированный стационар и неотложное применение токолитиков (β -миметические агенты, ингибиторы циклооксигеназы, блокаторы кальциевых каналов, доноры оксида азота, спирт, антагонисты рецепторов окситоцина), прием кортикостероидов, а также терапия сульфатом магния [8].

Преэклампсия, эклампсия. Преэклампсия является синдромом, специфичным для беременности, который обычно возникает после 20-й недели. Ведущую роль в патогенезе гестоза занимают сосудистые расстройства, такие как ангиоспазм, нарушения состояния и проницаемости сосудистой стенки, изменение реологических свойств крови и микроциркуляции. Тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром рассматриваются как микроангиопатические синдромы (тромботическая микроангиопатия), среди прочих факторов которых важную роль играет дефицит металлопротеиназы ADAMTS 13. Гипертензивные расстройства во время беременности, в т. ч. преэклампсия, встречаются в 2–8% беременностей, в России этот показатель выше и варьируется на уровне 5–30% [19]. Использование неорганических солей магния для prolongирования беременности и в комплексной терапии преэклампсии хорошо изучено. Однако их применение может проявляться рядом серьезных и грозных осложнений, таких как приливы жара, тошнота, головная боль, урежение сердцебиения, острое повреждение мозга у новорожденных [15]. Неорганические соли и оксид магния плохо всасываются в ЖКТ и вызывают диспепсию [7]. Родоразрешение остается на сегодняшний день самым эффективным лечением преэклампсии.

Привычное невынашивание беременности – полиэтиологическая патология. Позитивная роль магния при привычном невынашивании беременности состоит в том, что он блокирует медленные кальциевые каналы на мембранах клеток, создает и поддерживает в клетке потенциал покоя, необходимый для спазмолитического действия, расслабления повышенного тонуса матки. Магний также реализует антитромботический эффект за счет активации синтеза простациклина, подавления тромбоксана A₂, стабилизации фибринолиза и угнетения выброса катехоламинов из депо.

В результате улучшается перфузия тканей, в т. ч. формирующейся плаценты, улучшается питание плода.

Использование сульфата магния признано эффективным при преэклампсии/эклампсии, но требует высокой степени контроля дозы из-за возможности развития гипермагниемии и обусловленных ей серьезных осложнений, для превентивного восполнения магниевых дефицита оправданно применять органические соли магния. Они обладают многофакторным действием на различные звенья патогенеза заболеваний женской репродуктивной системы, вместе с тем на порядок более безопасны и комплаентны, нежели сульфат магния. При выборе препарата для перорального восполнения дефицита магния оправданно отдавать предпочтение цитрату магния.

Цитрат магния – одна из органических солей, используемых в качестве активного действующего вещества в современных пероральных магнийсодержащих препаратах. Цитрат магния характеризуется рядом существенных преимуществ в сравнении с лактатом магния, а также с неорганическими солями магния (оксид магния, сульфат магния, хлорид магния).

С одной стороны, известно, что анион, соединенный с магнием, влияет на процесс его биоусвоения, обуславливая тем самым различия в фармакодинамике [10]. Соединения магния различаются по растворимости и, соответственно, по биодоступности. Например, оксид магния практически нерастворим в воде. Цитрат магния, напротив, обладает одним из самых высоких показателей растворимости среди органических и неорганических солей магния: при температуре 20–25 °C массовая доля безводного цитрата магния достигает 55% (т. е. 55 г цитрата магния могут быть полностью растворены в 45 мл воды) [20].

С другой стороны, хорошо известно, что цитрат является центральным звеном в цикле Кребса и необходим для синтеза АТФ и энергетического обмена в митохондриях (другое название цикла Кребса – цитратный цикл). При этом метаболизм цитрата предусматривает утилизацию в углекислый газ и воду, что делает его идеальным переносчиком магния внутрь клеток.

Важно, что в патогенезе акушерско-гинекологической патологии, наряду с магнием, играет роль еще одно соединение – пиридоксин (витамин B₆). Пиридоксин также характеризуется уникальным набором биологических функций. Так, пиридоксин играет ключевую роль в энергетическом метаболизме, обмене нейротрансмиттеров, регуляции воспалительных процессов. Он модулирует процессы тромбообразования и способствует предупреждению развития атеросклероза. Пиридоксин является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

В клинической практике дефицит витамина B₆ чаще обусловлен ятрогенными причинами. В частности, имеются данные о том, что прием гормональных эстрогенсодержащих препаратов способствует активному выведению витамина B₆ из организма, а также многие широко применяемые лекарственные средства способны подавлять обмен пиридоксина в организме. Этому также способствует значительная физическая нагрузка и беременность. Другими факторами, усиливающими элиминацию пиридоксина, признаны длительный избыток в составе потребляемой пищи белков, содержащих значительные количества триптофана, метионина, цистеина, а также кишечная инфекция и гепатиты.

Полное исключение витамина B₆ (пиридоксина) из рациона приводит к проявлениям авитаминоза в течение 5–7 дней, так как пиридоксин, в отличие от магния, практически не имеет «депо» в организме. Гиповитаминоз B₆ ведет к раздражительности и заторможенности, снижению аппетита, развитию сухих дерматитов, гипохромной анемии, склеротическим изменениям сосудов. Описаны пиридоксин-зависимые тревожные расстройства, неред-

ко наблюдаемые при предменструальном синдроме (ПМС) в сочетании с депрессивными симптомами. Характерны следующие кожные проявления, сопутствующие дефициту витамина В6: себорейно-подобный дерматит на лице, сухие дерматиты в области носогубной складки, над бровями, около глаз, иногда на шее и волосяной части головы, перхоть. Нередко наблюдается хейлоз с вертикальными трещинами губ. Глоссит, ангулярный стоматит, частые конъюнктивиты могут быть признаками гиповитаминоза В6. На фоне дефицита пиридоксина существенно повышается риск опоясывающего лишая, лейкопении, гипохромной анемии, пойкило- и анизоцитоза, полиневрита верхних и нижних конечностей. Наконец, дефициту пиридоксина могут сопутствовать тревожные расстройства, судороги и эпилептиформные припадки, повышенная баро- и метеочувствительность.

В акушерской практике витамин В6 играет важную роль в патогенезе различных симптомов и заболеваний, таких как рвота у беременных, кариес у беременных, преэклампсия (отеchnый синдром, гипертензивный синдром, протеинурический синдром), гестационный сахарный диабет, гипергомоцистеинемия и ее последствия, а также нарушения транспорта и метаболизма полиненасыщенных жирных кислот. Поэтому восполнение дефицита пиридоксина также показано для стабилизации эндотелия, профилактики акушерских осложнений и подготовки к родам в целом.

25 июня 2014 г. в г. Геленджик состоялся Президиум Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ). В обсуждении приняли участие члены Президиума Правления РОАГ. Обсуждались результаты многоцентро-

вого исследования содержания магния у беременных и гинекологических больных и роль дефицита магния в патогенезе патологических состояний в акушерстве и гинекологии. Рекомендовано в качестве референсных значений нормального содержания магния в сыворотке крови использовать значения в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л. В результате обсуждения была принята следующая резолюция: поскольку своевременное восполнение дефицита магния способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии, своевременно и обоснованно проводить лечение дефицита магния комбинациями цитрата, пидолата, лактата магния с пиридоксином, отвечающими современным требованиям, указанным в данных рекомендациях. В программу прегравидарной подготовки включать коррекцию нутриентной недостаточности, особенно магниевой. Считать ошибочным мнение о нецелесообразности нутрициальной поддержки беременных женщин с использованием комбинации органических солей магния и пиридоксина.

Необходимо проводить среди практикующих врачей образовательные и научно-просветительские программы о важности проблемы дефицита магния в различные периоды жизни женщины, его последствиях, способах диагностики и лечения магниевого дефицита для предотвращения развития акушерско-гинекологической патологии и улучшения качества жизни женщин.

Принимать меры по информированию пациентов о симптомах магниевого дефицита, необходимости своевременного выявления и лечения дефицита магния. Поддерживать социальные программы по данному вопросу.



ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*, 2008, 9.
2. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*, 2001 Dec, 14(4): 283-90.
3. Серов В.Н., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2012, 11(5).
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики. *Вопр. Гинеко Акуш Перин*, 2012, 11(4).
5. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков. *Педиатрическая Фармакология*, 2014, 1: 20-30.
6. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и Гинекология*, 2014, 6: 33-40.
7. Тарасов Е.А., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии. *Терапевтический Архив*, 2015, 9: 114-122.
8. Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2014, 8(2).
9. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований указывает на необходимость совместного использования эстроген-содержащих препаратов с препаратами пиридоксина и магния. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2013, 7(3): 35-50.
10. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО. Пособие для врачей под ред. В.М. Сидельниковой, 2006, Москва.
11. Tam M, Gomez S, Gonzalez-Gross M et al. Possible roles of magnesium on the immune system. *Europ J Clin Nut*, 2003, 57: 1193-1197.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Серов В.Н., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А., Никифорова Н.В. Мировой опыт использования пиридоксина: экспериментальная и клиническая база применения в акушерско-гинекологической практике. *Гинекология*, 2013, 1: 63-67.
13. Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 19(8): 1451-8.
14. Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 23: 60-73.
15. Серов В.Н., Баранов И.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Результаты исследования дефицита магния у пациентов с гормонально-зависимыми заболеваниями. *Акушерство и гинекология*, 2015, 6: 91-97.
16. Schreier B, Hocker B. Engineering the enolase magnesium II binding site: implications for its evolution. *Biochemistry*, 2010, 49: 7582-7589.
17. Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007, 32(1): 46-60.
18. Amighi J, Sabeti S et al. Low Serum Magnesium Predicts Neurological Events in Patients with Advanced Atherosclerosis. *Stroke*, 2004, 35: 2.
19. Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии (позиция экспертов). Коллектив авторов. *Акушерство и Гинекология*, 2014, 1.
20. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res*, 2001 Dec, 14(4): 283-90.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и Федеральный Регистр сахарного диабета и его осложнений;
2. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета;
3. Сахарный диабет у детей и подростков;
4. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт;
5. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения;
6. Сердечно-сосудистые риски: эффективность и безопасность сахароснижающей терапии у больных с сахарным диабетом. Эндоваскулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом. Эндоваскулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных;
7. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией почек с сопутствующей соматической патологией;
8. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета;
9. Рассмотрение и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций;
10. Молекулярно-генетические технологии – как основа персонализированной диабетологии.
11. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии;
12. Инновационные технологии диагностики и лечения хирургической инфекции у больных с сахарным диабетом в практическом здравоохранении. Оптимизация протоколов терапевтического ведения пациентов с сахарным диабетом и гнойно-некротическими поражениями;
13. Морфологические и иммунологические особенности течения раневого процесса у пациентов с сахарным диабетом. Персонализированный подход



VIII

(XXV) ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА»

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 28 февраля – 3 марта 2018 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, Ленинский проспект,
дом 32 А, Здание Президиума Российской академии наук

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ: до 29 января 2018 года

ПРИЁМ ТЕЗИСОВ: до 15 января 2018 года

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конгресс – это уникальная информационно-коммуникационная площадка для обсуждения новых перспективных научных проектов, ориентированных на фундаментальные исследования, и реализации мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями.

Приоритетами при формировании научной программы Конгресса является персонализация диагностической и лечебной тактики, выбор оптимальных методов лечения на основе принципов доказательной медицины, с учетом актуальных потребностей современной клинической практики и междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей, а также анализа данных об изменении качества жизни в процессе лечения. Особое внимание уделяется реализации научно-образовательных тематических мероприятий, основанных на предложениях и просьбах региональных специалистов.

В рамках Конгресса состоится заседание профильной комиссии по эндокринологии при Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации, где будут рассмотрены вопросы организации диабетологической службы, подготовки кадров, рассмотрение проектов клинических рекомендаций и конкретных задач по улучшению ранней диагностики сахарного диабета и его осложнений, повышению эффективности лечения в целом и вопрос доступности оказания специализированной диабетологической помощи населению регионов Российской Федерации.

Формат организации включает проведение пленарных лекций, научных заседаний и симпозиумов, круглых столов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер - классов, ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрации новейших информационных технологий, вставку ведущих фирм, выпускающих продукцию медицинского назначения.

Конгресс представляет интерес для врачей в области эндокринологии и детской эндокринологии, кардиологии и терапии, бариатрии, генетики и геронтологии, педиатрии и репродуктологии, травматологии и ортопедии, ревматологии, нефрологии, хирургии.

Программа аккредитована в соответствии с требованиями НМО Минздрава России. Слушатели получают Свидетельства НМО установленного образца с указанием индивидуального кода подтверждения.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

WWW.RAE-ORG.RU

к выбору перевязочных материалов для лечения хронических ран у пациентов с сахарным диабетом;

14. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета;
15. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета:
 - диабетическая ретинопатия;
 - диабетическая нефропатия;
 - артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения;
 - диабетическая нейропатия и нейроостеоартропатия;
 - синдром диабетической стопы;
 - острые осложнения сахарного диабета;
16. Ожирение и метаболический синдром. Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа в РФ и мире. Бариатрические методы в лечении сахарного диабета 2 типа и ожирения;
17. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактика осложнений. Компенсация и самоконтроль.
18. Иммунология и иммуногенетика сахарного диабета;
19. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов;
20. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет;
21. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и с сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациентов.
22. Программы обучения больных с сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом; Информационные технологии и мониторинг больных с сахарным диабетом; Трансляционные методы обучения самоконтролю и в контроле СД;
23. Сочетанная эндокринная и репродуктивная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом;
24. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных с сахарным диабетом;
25. Сахарный диабет и онкология;
26. Редкие формы сахарного диабета, синдромальный (вторичный сахарный диабет);
27. Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной диабетологии и детской диабетологии.
28. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом в рамках концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННО-ЭКСПЕРТНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

ПРИ НАПРАВЛЕНИИ ИХ НА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНУЮ ЭКСПЕРТИЗУ

В работе представлен краткий перечень методов реабилитационно-экспертного обследования при направлении на медико-социальную экспертизу граждан, перенесших черепно-мозговую травму. Отмечена актуальность комплексного подхода к диагностике и разработке мер реабилитации, индивидуальный характер реабилитационных мероприятий.

Указано преимущество лиц молодого возраста среди граждан, перенесших черепно-мозговую травму, что имеет большое значение для восстановления их социального и профессионального статуса.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, реабилитационно-экспертное обследование, медико-социальная экспертиза, реабилитация, неврологический статус, ликвородинамика, нейродинамика, неврологический статус, освидетельствуемый.

T.V. KOSENKOVA, PhD in medicine, N.P. KUPRINA, MD, Prof.

Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia

PECULIARITIES OF REHABILITATION AND EXPERT EXAMINATION OF PATIENTS WITH CONSEQUENCES OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA WHEN REFERRED TO MEDICAL AND SOCIAL ASSESSMENT

The work presents a short list of methods of rehabilitation and expert examination when referring patients, who have suffered a craniocerebral trauma, to the medical and social assessment. The article emphasizes the urgency of an integrated approach to diagnosis and development of rehabilitation measures, the individual nature of rehabilitation measures was noted.

The advantage of young people among other patients who have suffered a craniocerebral trauma is stressed, which is of great importance for the restoration of their social and professional status.

Keywords: craniocerebral trauma, rehabilitation and expert examination, medical and social assessment, rehabilitation, neurological status, liquorodynamics, neurodynamics, neurological status, recognized.

Актуальность данной работы связана с тем, что черепно-мозговая травма занимает первое место среди причин инвалидизации лиц молодого возраста (в возрасте до 24 лет). Ежегодно в Российской Федерации черепно-мозговую травму получают 1 млн 200 тыс. человек, примерно 50 тыс. из них погибают. По данным Федерального бюро медико-социальной экспертизы, ежегодно признаются инвалидами 15–17 тыс. человек, перенесших черепно-мозговую травму. Эти факты свидетельствуют о необходимости принятия специальных мер для восстановления социального и профессионального статуса инвалидов вследствие черепно-мозговой травмы. Для этого при направлении граждан на медико-социальную экспертизу необходим комплекс реабилитационно-экспертного обследования, который позволит выявить стойкие нарушения функций организма и разработать меры комплексного реабилитационного воздействия, направленные на восстановление социального и профессионального статуса, экономической независимости инвалидов и на их социальную реинтеграцию [1].

Современные требования законодательства по проведению медико-социальной экспертизы предполагают

количественную оценку стойких функциональных нарушений организма освидетельствуемого лица, ограничивающих его жизнедеятельность и приводящих к потребности в комплексной реабилитации (или абилитации) и других видах социальной защиты, гарантированных государством [1].

Реабилитационно-экспертная диагностика включает несколько основных направлений. Первым этапом обследования является сбор и анализ клинических данных. При освидетельствовании граждан, перенесших черепно-мозговую травму, следует уделять внимание особенностям неврологического статуса. Симптомы поражения центральной нервной системы при данном виде патологии могут быть общемозговые и очаговые [2].

В неврологическом статусе больного, перенесшего черепно-мозговую травму, могут быть выявлены нарушения статодинамической функции, проявляющиеся атакическими нарушениями, парезами и параличами. В зависимости от степени выраженности стойких статодинамических нарушений определяется группа инвалидности (первая, вторая или третья) и разрабатывается индивидуальный перечень необходимых реабилитационных мероприятий [3].

В качестве последствий черепно-мозговой травмы могут выступать психопатологические и речевые нарушения различной степени выраженности, которые также могут ограничивать жизнедеятельность пациента. Эти симптомы обычно нарушают коммуникативность человека, в связи с чем очень важно принимать меры для восстановления или коррекции его способности к общению [3].

Нередко черепно-мозговая травма приводит к развитию эпилептиформного синдрома. Он не всегда ведет к инвалидности, но медико-социальная реабилитация должна проводиться у каждого больного с данной патологией. В связи с этим реабилитационно-экспертная диагностика пациента с эпилептиформным синдромом посттравматической этиологии предполагает исследование приступов, их характера и частоты [3].

Этапом реабилитационно-экспертной диагностики служит анализ результатов проведенных ранее лечебно-реабилитационных мероприятий, а также полноты охвата мерами медико-социальной реабилитации и их эффективности [1].

При решении вопроса о необходимости направления на медико-социальную экспертизу пациента, перенесшего черепно-мозговую травму, большое значение имеет дополнительное инструментальное обследование. Оно позволяет судить о патологическом симптомокомплексе в динамике, объективизировать клинические данные и определить стойкость и степень выраженности последствий черепно-мозговой травмы [3].

С целью определения реабилитационного прогноза и реабилитационного потенциала, а также выявления степени социальной недостаточности при реабилитационно-экспертной диагностике могут изучаться социальный, профессиональный и психологический статусы освидетельствуемого лица

При проведении реабилитационно-экспертной диагностики граждан с последствиями черепно-мозговой травмы с целью решения вопроса о направлении их на освидетельствование в бюро медико-социальной экспертизы основными направлениями обследования остаются: выявление нарушений ликвородинамики по ЭХОЭГ, степени их выраженности; результаты электроэнцефалографии, указывающие на наличие нарушений нейродинамики головного мозга; результаты ультразвуковой доплерографии и реоэнцефалографии, показывающие нарушения гемодинамики мозга, а при необходимости – компьютерная и магнитно-резонансная томография, психофизиологическое исследование, биомеханическое исследование, проводящееся при наличии показаний [2].

С целью определения реабилитационного прогноза и реабилитационного потенциала, а также выявления степени социальной недостаточности при реабилитационно-экспертной диагностике могут изучаться социальный,

профессиональный и психологический статусы освидетельствуемого лица [4].

Современные требования законодательства по проведению медико-социальной экспертизы предполагают количественную оценку стойких функциональных нарушений организма освидетельствуемого лица, ограничивающих его жизнедеятельность и приводящих к потребности в комплексной реабилитации (или абилитации) и других видах социальной защиты, гарантированных государством

При направлении граждан с последствиями черепно-мозговой травмы на медико-социальную экспертизу реабилитационно-экспертная диагностика ставит целью решение двух вопросов: о группе инвалидности и о подборе мер комплексной медико-социальной реабилитации, в ряде случаев предполагающих восстановление или компенсацию нарушенных функций организма, достижение различной степени восстановления социального статуса человека и его профессиональную реабилитацию [5].

Таким образом, реабилитационно-экспертная диагностика состояния здоровья граждан с последствиями черепно-мозговой травмы при направлении их на медико-социальную экспертизу представляет собой сложный комплекс обследования и анализ медицинской документации, охватывающий большой спектр нарушенной жизнедеятельности человека в связи с наличием стойких патологических отклонений. Диагностика охватывает все области жизнедеятельности пациента, выявляя состояние и возможность восстановления трудового потенциала. Это имеет большое социальное и экономическое значение для общества, так как данный контингент больных представлен в основном гражданами трудоспособного возраста [5].



ЛИТЕРАТУРА

1. Косенкова Т.В. Федеральные учреждения медико-социальной экспертизы в социальном механизме реабилитации инвалидов. *Инвалиды и общество*, 2011, 4: 46-48.
2. Заболотных И.И. и др. Обязательные диагностические исследования при медико-социальной экспертизе: методическое пособие. СПб.: Спец. Лит., 2013. 102 с.
3. Макаров А.Ю. Клиническая неврология. Избранное. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. 280 с.
4. Косенкова Т.В. Медико-социальные аспекты управления институтом реабилитации инвалидов на региональном уровне. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Воронеж, 2013.
5. Косенкова Т.В. Пути повышения эффективности социальных механизмов управления институтом реабилитации инвалидов. Россия и мир: вчера, сегодня, завтра. *Актуальные проблемы образования, психологии и социологии*. М.: МГИ им. Е.Р. Дашковой, 2010: 197-210.

ВЫБОР ЛЕКАРСТВ ВЫПУСКНИКОМ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

В ИЗБРАННЫХ СТАНДАРТНЫХ СИТУАЦИЯХ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Статья посвящена изучению и анализу фармакотерапевтической компетентности выпускников медицинского вуза на пороге начала самостоятельной врачебной деятельности в первичном звене здравоохранения. 169 студентов 6-го курса лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова письменно ответили на 8 заданий, в которых предлагается назвать оптимальные лекарственные средства (ЛС) в ряде стандартных ситуаций амбулаторной практики. Средняя медиана оценки выбора составила 11 баллов из 16 возможных. Каждый респондент указывал свою среднюю академическую успеваемость и оценивал собственную уверенность в достаточном владении фармакотерапией – средняя медиана по этим показателям была 3 из 5 баллов и 6 из 10 баллов соответственно. Все 3 изучаемых параметра продемонстрировали весьма слабую положительную взаимосвязь между собой в диапазоне p от 0,19 до 0,24 при $p < 0,05$. При раздельном анализе этих показателей в подгруппах студентов с высокой и средней успеваемостью никакой взаимосвязи между успеваемостью, оценкой выбора ЛС и самооценкой фармакотерапевтической компетентности не выявлено. Средняя оценка выбора ЛС между этими подгруппами также не различалась. Приведенные данные свидетельствуют о том, что лучшая средняя академическая успеваемость еще не является гарантией более высокой компетентности респондентов при выборе лекарств. Авторы рекомендуют целенаправленную фармакотерапевтическую подготовку студентов на выпускном курсе с учетом специфики предстоящей врачебной деятельности.

Ключевые слова: выбор лекарств, студенты медицинского вуза, академическая успеваемость, фармакотерапевтическая компетентность.

S.V. GATSURA, MD, Prof., O.A. GATSURA, PhD in medicine, A.N. GOLOSOVA, PhD in medicine, E.Yu. MAICHUK, MD, Prof.
Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

CHOICE OF DRUGS BY A GRADUATOR OF A MEDICAL UNIVERSITY IN INDIVIDUAL STANDARD SITUATIONS OF OUTPATIENT PRACTICE

The article is devoted to the study and analysis of the pharmacotherapeutic competence of the graduates of the medical university on the threshold of the independent medical activity in the primary link of public health. 169 students of the 6th year of the Medical Department of Yevdokimov MGMSU responded in writing to 8 tasks which proposed to name the optimal medicinal products (MP) in a number of standard situations of outpatient practice. The mean median of the selection evaluation was 11 points out of 16 impliable meanings. Each respondent indicated his average academic performance and assessed his/her own confidence in reasonable command of pharmacotherapy – the mean median for these indicators was 3 out of 5 and 6 out of 10 points, respectively. All 3 studied parameters showed a very weak positive relationship between themselves in p range from 0.19 to 0.24 for $p < 0.05$. In the separate analysis of these indicators in the subgroups of students with high and average academic performance, no relationship between performance, assessment of drug choice and self-assessment of pharmacotherapeutic competence has been identified. The average assessment of the choice of drugs between these subgroups did not differ either. The data given indicate that the best average academic performance does not guarantee higher competence of respondents in the choice of medicines. The authors recommend purposeful pharmacotherapeutic preparation of students on the graduate course, taking into account the specificity of the forthcoming medical activity.

Keywords: choice of medicines, students of medical university, academic performance, pharmacotherapeutic competence.

ВВЕДЕНИЕ

С 2017 г. выпускники лечебных факультетов медицинских вузов России получают допуск к практической деятельности в должности участкового терапевта без прохождения интернатуры – сразу после итоговой государственной аттестации и следующей непосредственно за получением диплома первичной аккредитации. Согласно утвержденному в марте 2017 г. профессиональному стандарту «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)», к трудовым функциям этого специалиста в числе прочих относится «Назначение лечения и контроль его эффек-

тивности и безопасности» (код А03.7). С отменой интернатуры начинающий врач лишается возможности адаптироваться к сложившейся практике работы в первичном звене здравоохранения и оказывается наедине с пациентом, имея за плечами исключительно багаж знаний и умений, полученных в процессе обучения в вузе. Безусловно, в арсенале участкового терапевта фармакотерапия является главным средством, позволяющим влиять на течение и исход заболеваний. В свою очередь, рациональный выбор лекарственного средства (ЛС) является важнейшим шагом, от которого зависит эффективность лечения. В связи с этим несомненный интерес

представляет выяснение фармакологических предпочтений выпускников медвузов, с которыми они через считанные месяцы приступят к самостоятельной работе на терапевтическом участке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Среди студентов 6-го курса очной формы обучения лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова в январе-марте 2017 г. был проведен анонимный опрос. Анкета предлагала 8 стандартных ситуаций общей врачебной практики, а респонденту следовало собственноручно указать названия ЛС в том виде, в котором он порекомендует их пациенту. В частности, каждому студенту предлагали выбрать антимикробное ЛС при внебольничной пневмонии, антигипертензивный препарат при неосложненной артериальной гипертензии, ингибитор АПФ и бета-блокатор при хронической сердечной недостаточности, статины при дислипидемии, ингибитор протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, антипиретик при гриппе, антигистаминное ЛС при аллергической крапивнице, противовоспалительный препарат при остеоартрозе и средство для профилактики гриппа. Обоснованность выбора оценивали по 3-балльной шкале (выбор неверен – 0 баллов, возможен – 1 балл, оптимален – 2 балла). Возможная сумма баллов по избранной шкале имела диапазон от 0 до 16 баллов. Кроме того, каждый участник опроса указывал свой пол, возраст и среднюю академическую успеваемость за время обучения в вузе по 5-балльной шкале (1 балл – удовлетворительно, 2 балла – удовлетворительно и хорошо, 3 балла – хорошо, 4 балла – хорошо и отлично, 5 баллов – отлично). Участники опроса также оценивали собственную уверенность в достаточном для самостоятельной работы владении фармакотерапевтическими знаниями по 10-балльной системе начиная с 1 (совершенно не уверен) до 10 (абсолютно уверен).

Всего в исследовании приняли участие 169 респондентов. Согласно расчету по упрощенной формуле Т. Ямаге [1] данная выборка репрезентативна по отношению к генеральной совокупности (весь выпускной курс лечебного факультета) при $p < 0,05$.

Результаты опроса обработаны с помощью русифицированной версии программы STATISTICA 10.

Тест Колмогорова – Смирнова выявил неправильное распределение полученных результатов опроса, поэтому для дальнейшей статистической обработки данных использовали непараметрические методы. Средние величины представлены в виде медиан с указанием межквартильного размаха в скобках. Достоверность различия средних величин оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Взаимосвязь исследуемых показателей изучали путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Сравнение распределений в независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 . Полученные различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что средние величины (медианы с интерквартильным размахом) всех изучаемых показателей превышают середину соответствующих шкал (табл. 1). Анализ взаимосвязи между успеваемостью, оценкой выбора ЛС и уверенностью респондентов выявил статистически значимую, но весьма слабую прямую корреляцию между этими параметрами со значениями ρ от 0,19 до 0,24.

Исходя из предположения, что отдельный анализ ответов респондентов с разной успеваемостью позволит более наглядно выявить различия между студентами со средней и высокой академической успеваемостью в плане их фармакотерапевтической подготовки, авторы разделили выборку на 2 неравные, но сравнимые подгруппы с численностью 58 и 111 человек соответственно. Как видно из представленных в таблице 1 данных, сколько-нибудь заметной разницы в баллах оценки рациональности выбора ЛС между этими подгруппами не наблюдалось ($Z = 1,17$; $p = 0,26$). С другой стороны, оценка уверенности в собственном владении фармакотерапией была несколько ниже у студентов со средней успеваемостью по сравнению с более успешными в академическом плане респондентами, хотя уровня статистической значимости эти различия не достигли ($Z = -1,74$; $p = 0,085$). Примечательно, что средний балл оценки собственного владения фармакотерапией в данном опросе практически совпал с оценкой выпускниками собственной готовности к самостоятельной работе с пациентами, полученной в результате исследования,

Таблица 1. Средние показатели академической успеваемости, оценки выбора ЛС, самооценки уверенности во владении фармакотерапией и их взаимосвязь у студентов – выпускников лечебного факультета

№ п/п	Группа	n	Академ. успеваемость (I)	Оценка выбора (II)	Самооценка уверенности (III)	ρ_{I-II}	ρ_{I-III}	ρ_{II-III}
1.	Вся выборка	169	3,0 (2,0)	11,0 (3,0)	6,0 (3,0)	0,24*	0,22*	0,19*
2.	Подгруппа 1	58	2,0 (0,0)	11,0 (4,0)	4,5 (3,0)	0,05	0,10	0,06
3.	Подгруппа 2	111	4,0 (1,0)	12,0 (3,0)	6,0 (3,0)	0,08	0,05	0,18

Примечания: подгруппа 1 – студенты со средней успеваемостью; подгруппа 2 – студенты с высокой успеваемостью. ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена между обозначенными показателями; * – $p < 0,05$.

Таблица 2. Распределение предпочтений при выборе ЛС у студентов 6-го курса в сравнении с практикующими врачами первичного звена (показатели в скобках)

Группа препаратов	Число названных ЛС, n	Тройка лидеров ЛС, %	Рекомендации по МНН, %
Антимикробные средства	33 (34)	49,1 (56,9)	55,8* (30,6)
Ингибиторы АПФ	20 (21)	75,6 (60,7)	79,2* (49,5)
Бета-адрено-блокаторы	22 (17)	67,7 (74,6)	78,5* (41,9)
Статины	12 (18)	89,0 (56,6)	94,8* (47,9)
Ингибиторы протонной помпы	13 (14)	91,4 (75,0)	62,9* (37,3)
НПВП	36 (28)	63,3 (55,5)	68,6* (43,5)
Итого по всем группам	136 (132)	71,4 (63,1)	72,8* (41,6)

Примечание: * – достоверность различий между выбором выпускников и врачей при $p < 0,01$.

проведенного нами на 6-м курсе лечебного факультета МГМСУ в конце 2016 г. [2], и составил 6 против 5 баллов из 10 возможных ($Z = 1,006$; $p = 0,32$).

Содержательная сторона проведенного опроса обобщена в *таблицах 2 и 3*, полученные данные авторы сопоставили с ранее опубликованными результатами аналогичного анкетирования, проведенного в 2013–2014 гг. среди 233 врачей-терапевтов амбулаторно-поликлинического звена г. Москвы и ближайшего Подмосковья [3]. Для более детального анализа в обоих случаях были избраны наиболее часто используемые в общей врачебной практике фармакологические группы – антимикробные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы протонной помпы и нестероидные противовоспалительные препара-

ты (НПВП). Из представленных в *таблице 2* данных следует, что общее число названных препаратов и компактность распределения предпочтений студентов последнего курса и практикующих врачей существенно не различались. Обращает на себя внимание достоверно больший удельный вес рекомендаций, в которых указывается МНН препарата, именно у студентов как по каждой группе препаратов, так во всем массиве лекарственных назначений – 72,8% против 41,6% соответственно ($p < 0,01$).

Приведенные в *таблице 3* данные свидетельствуют, что первое место в выборе студентов практически по всем фармакологическим группам занимают ЛС, обозначенные своими МНН. Исключением стал Амоксилав®, который остается у наших респондентов самым назначаемым лекарством для лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. Столь высокую приверженность к этому торговому наименованию фиксированной комбинации амоксициллин + клавуланат можно объяснить не только традиционной популярностью именно этого препарата в отечественной врачебной практике. Название данного ЛС составлено из легко узнаваемых фрагментов МНН его компонентов, за счет этого оно легко запоминается студентами и не воспринимается как зарегистрированная производителем торговая марка. В остальных 5 группах лидируют препараты, выступающие под своими МНН. Оценивая выбор практикующих врачей, отметим, что в 4 из 6 групп препаратов первое место заняли именно коммерческие наименования ЛС. Столь существенный крен в сторону торговых наименований у врачей первичного звена можно объяснить постепенной эрозией заложенных в высшей школе принципов должного назначения ЛС под влиянием постоянных промоционных усилий фармацевтических производителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинических и фармакоэкономических аспектов предпочтений выпускников медицинского вуза, стоя-

Таблица 3. Рейтинг наиболее популярных ЛС у студентов-выпускников (2017 г.) и врачей первичного звена (2013–2014 гг.)

Группа препаратов	1-е место		2-е место		3-е место	
	Выпускники	Врачи	Выпускники	Врачи	Выпускники	Врачи
Антимикробные средства	Амоксилав® 29,8%	Амоксилав® 31,8%	Цефтриаксон 10,6%	Амоксициллин 13,3%	Амоксициллин+ клавуланат 8,7%	Аугментин® 11,8%
Ингибиторы АПФ	Эналаприл 45,0%	Престариум® 25,5%	Каптоприл 19,1%	Эналаприл 19,9%	Энап 11,5%	Периндоприл 15,3%
Бета-адреноблокаторы	Бисопролол 40,3%	Конкор® 42,3%	Метопролол 14,5%	Бисопролол 26,1%	Конкор® 12,9%	Метопролол 6,2%
Статины	Аторвастатин 51,1%	Аторвастатин 28,5%	Розувастатин 32,2%	Аторис® 16,9%	Симвастатин 5,7%	Крестор® 11,2%
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол 59,4%	Омепразол 30,3%	Омез® 29,7%	Омез® 29,5%	Пантопразол 2,3%	Париет® 15,2%
Нестероидные ПВП	Диклофенак 45,1%	Мовалис® 25,8%	Ибупрофен 13,1%	Диклофенак 15,8%	Найз®/Мовалис® по 5,1%	Мелоксикам 13,9%

щих на пороге самостоятельной профессиональной деятельности в первичном звене медицинской помощи, представляет несомненный интерес, а потому требует дальнейшего углубленного изучения. Тем не менее полученные нами данные позволяют сделать несколько осторожных, но существенных для клинициста и врача-педагога выводов.

Важно, что высокая академическая успеваемость студента сама по себе не гарантирует наличие у выпускника оптимальным образом сформированной компетенции рационального выбора ЛС: студенты со средними оценками не хуже справились с предложенными заданиями, при этом более скромно оценивая собственную фармакотерапевтическую подготовку.

Ожидавшаяся *a priori* взаимосвязь между успеваемостью, оценкой выбора ЛС и оценкой респондентами собственной уверенности во владении фармакотерапией оказалась весьма слабой (хотя и статистически достоверной) по всей выборке и практически сошла на нет при раздельном анализе подгрупп студентов со средней и высокой успеваемостью.

Однако следует отметить достаточную критичность респондентов в отношении своей фармакотерапевтической компетентности: их собственная оценка (6 баллов из 10) в целом соответствовала результатам проведенного тестирования (11 баллов из 16).

Таким образом, рациональный выбор ЛС в стандартных ситуациях общей врачебной практики является ком-

петенцией, которую следует целенаправленно формировать у студента медицинского вуза перед началом его практической деятельности. Полученные студентом в процессе обучения на целом ряде теоретических и клинических кафедр знания о лекарствах и их применении требуют конкретизации, упорядочения и адаптации к реальным задачам и условиям, ожидающим выпускника в стенах лечебного учреждения. Ценнейшим средством для достижения этой цели может стать международное Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств, опубликованное ВОЗ в 1997 г., русскоязычный вариант которого размещен в открытом доступе на сайте этой организации [4].



ЛИТЕРАТУРА

1. Yamane Taro. Statistics: An Introductory Analysis, 2nd Edition, New York: Harper and Row, 1967. 919 p.
2. Гацура С.В., Гацура О.А., Майчук Е.Ю. Самооценка готовности выпускников 2017г. к началу врачебной деятельности. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*, 2017, 2(19): 16-21.
3. Гацура С.В., Гацура О.А. Новое как хорошо забытое старое – легко ли вернуться к традициям? (к годовщине вступления в силу Приказа №1175н МЗ РФ). *Ремедиум*, 2014, 10: 33-35.
4. Де Вриес Т.Р.Г.М., Хеннинг Р.Г., Хогерзейл Г.В., Фриесл Д.А. Руководство по надлежащему назначению лекарственных средств. Женева, 1997, 114 с. Доступно на: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21726ru/s21726ru.pdf> (Дата доступа 30.08.2017)



www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the official website of the journal 'Remedium'. The header includes the journal's logo and name. Below the header, there are several sections: 'Новости' (News) with a list of recent articles, 'Архив номеров' (Archive of issues) with a grid of years from 2002 to 2017, and a 'Подписка' (Subscription) section. The website is designed with a green and white color scheme.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

Т.М. ЧЕРНОВА¹, к.м.н., В.Н. ТИМЧЕНКО¹, д.м.н., А.В. ЧЕРНОВ²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России² Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича

РАДИОТЕХНОЛОГИИ

НА СЛУЖБЕ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Внедрение передовых радиотехнологий в практическое здравоохранение обеспечивает высокотехнологичную, квалифицированную и достоверную диагностику. Лучевые методы визуализации деятельности органов и систем в режиме реального времени являются основой персонализированной терапии и профилактики различных патологических состояний. Развитие телекоммуникационных сетей и технологий мобильной связи привело к появлению нового направления в здравоохранении – дистанционная медицина. Использование систем радиочастотной идентификации, беспроводной медицинской телеметрии, телемедицины не только улучшает качество жизни пациентов, но и обеспечивает доступность медицинской помощи в любом месте и в любое время.

Ключевые слова: радиотехнологии, здравоохранение, медицинская визуализация, телекоммуникации, телемедицина.

T.M. CHERNOVA¹, PhD in Medicine, V.N. TIMCHENKO¹, MD, A.V. CHERNOV²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University² The Bonch-Bruевич Saint Petersburg State University of Telecommunications

RADIOTECHNOLOGIES IN THE SERVICE OF HUMAN HEALTH

The introduction of advanced radio technologies into practical healthcare provides high-tech, qualified and reliable diagnostics. Radiation methods of visualizing the activity of organs and systems in real time are the basis of personified therapy and prevention of various pathological conditions. The evolution of telecommunication networks and mobile communication technologies has led to appearance a new direction in healthcare – distance medicine. Using of radio frequency identification systems, wireless medical telemetry, telemedicine not only improves the quality of life of patients, but also ensures the availability of medical care in any place and at any time.

Keywords: radiotechnologies, healthcare, medical imaging, telecommunications, telemedicine.

Изобретение радиосвязи послужило мощным толчком для развития телевидения, радиометрии, мобильной и спутниковой связи, компьютерных и информационных систем. В основе этих и многих других достижений цивилизации лежат радиотехнологии – совокупность способов формирования, передачи и приема электромагнитной энергии различными радиоэлектронными средствами. При этом источниками электромагнитных воздействий могут быть как технические средства, так и биологические объекты.

В настоящее время активно проводится модернизация и информатизация системы здравоохранения, оснащение лечебно-профилактических учреждений новейшей медицинской и компьютерной техникой. Внедрение передовых радиотехнологий в практическое здравоохранение обеспечивает высокотехнологичную, квалифицированную и достоверную диагностику, от результатов которой нередко зависит не только качество жизни пациента, но и сама жизнь человека. Визуализация деятельности органов и систем в режиме реального времени является основой для персонализированной терапии и профилактики. Все это стало возможным благодаря интегрированию научно-технических достижений во многих областях (радиофизика, радиотехника, электроника, телекоммуникации, информатика и др.) и практической медицины. Именно сочетанный подход позволил проникнуть в глубины тканей и клеток с помощью электронных микроскопов, спектрофотометров и новейших средств получе-

ния изображений. Медицина перешла на новый качественный уровень – понимание болезней на молекулярном уровне.

Организм человека – это динамическая самоуправляемая система. В процессе жизнедеятельности человеческий организм генерирует излучения различной природы, визуализация которых позволяет «увидеть» динамику физиологических процессов и выявить нарушения в их работе.

Все тела, температура которых выше абсолютного нуля, испускают инфракрасное излучение. Интенсивным источником такого излучения являются и ткани человеческого тела. Метод тепловидения (телетермография) основан на восприятии оптическим приемником инфракрасного излучения тела человека и преобразовании в электрический сигнал, который визуализируется на экране тепловизора в цветное или черно-белое изображение – термограмму. Поэлементная развертка изображения формируется путем оптико-механического перемещения луча по горизонтали и вертикали (сканирования). После преобразования формируется видеосигнал, позволяющий получить позитивное изображение – наибольшая плотность потока излучения соответствует наиболее яркому свечению экрана [1].

Увеличение интенсивности инфракрасного излучения над какой-либо областью происходит при повышении кровоснабжения, что обычно происходит при воспалительных процессах и новообразованиях.

Уменьшение интенсивности свидетельствует о снижении кровотока в ткани органа вследствие стеноза или окклюзии [2]. Зрительная (качественная) оценка термографии дает возможность определить расположение, размеры, форму и структуру очагов повышенного излучения. Более эффективной является радиометрическая (количественная) оценка результатов, которая позволяет провести компьютерный анализ результатов и оценить степень термоасимметрии. Радиометрический подход весьма перспективен для проведения массового профилактического обследования. Тепловидение широко используется в травматологии, эндокринологии, онкологии, гинекологии, стоматологии, неврологии, ревматологии, флебологии и др. [3].

Принципы радиолокации легли в основу метода ультразвуковой диагностики, где вместо электромагнитных колебаний используется ультразвук, представляющий собой волнообразно распространяющееся колебательное движение частиц упругой среды с частотой свыше 20 кГц. В медицинской диагностике применяют ультразвук частотой от 0,8 до 15 МГц. При исследовании внутренних органов используется диапазон от 3,5 до 5,0 МГц. Более низкие частоты применяются при исследовании головного мозга (из-за необходимости преодоления черепной кости). В то же время обследование у детей через открытый родничок, а также близко расположенных к поверхности тела структур проводится с помощью ультразвука с частотой 7,5–10 МГц [4].

Размещенный в датчике УЗ-сканера пьезокристалл генерирует ультразвуковые волны, которые в виде узкого пучка направляются в исследуемую часть тела, но, проходя через ткани, теряют интенсивность (поглощаются, преломляются, отражаются и т. д.). Непоглощенная часть ультразвуковой волны отражается от границы двух разных по плотности сред, возвращается обратно к кристаллу, вызывая его колебания. Эти колебания переводятся в электрические сигналы, которые после компьютерной обработки преобразуются в изображение. Качество получаемой информации зависит от датчика (ультразвукового преобразователя), который обеспечивает формирование ультразвукового луча необходимой формы и обеспечивает его перемещение в обследуемой области (сканирование). Чем выше частота передатчика (и меньше длина волны), тем выше разрешение (то есть лучше качество изображения). С другой стороны, чем ниже частота, тем глубже проникает ультразвуковое излучение [5].

Разные ткани по-разному проводят ультразвук, поэтому отраженные эхосигналы имеют различную интенсивность. По способу обработки отраженного эхосигнала и построения изображения на экране различают одномерный (А- и М-режимы), двумерный (В-режим) способы анализа структур и доплерографию.

■ А-режим (от англ. amplitude – амплитуда) – заключается в воспроизведении эхосигнала в виде пиков на прямой линии, высота которых зависит от интенсивности отражения сигнала от границы двух сред, а расстояние между пиками соответствует расстоянию между структурами на пу-

ти сигнала. В современной медицине метод утратил свою актуальность.

■ М-режим (от англ. motion – движение) – показывает одновременное сканирование движущихся структур с разверткой изображения во времени, благодаря чему формируется двумерное изображение, состоящее из множества кривых линий различной яркости. Применяется для исследования сердца (эхокардиография) – позволяет оценить толщину стенок, особенности движения миокарда и состояние клапанного аппарата сердца.

■ В-режим (от англ. brightness – яркость) (ультразвуковое сканирование, сонография, ультразвуковая томография) – изображение представляет из себя мозаику из множества точек (пикселей), яркость которых (от белого до черного) определяется интенсивностью отраженных от объекта эхосигналов. Чем больше акустическое сопротивление исследуемой ткани, тем интенсивнее она отражает ультразвуковые сигналы, тем светлее выглядит на сканограмме (например, конкременты в желчном пузыре) (рис. 1.1). И наоборот, чем ниже акустическое сопротивление, тем меньше степень отражения эхосигналов. Такие зоны на сканограммах выглядят темными (например, желчь в желчном пузыре) (рис. 1.2) [6, 7].

В результате последовательного перемещения ультразвукового луча (сканирования) изображение на экране отображается в виде среза (томограмма). В процессе исследования отдельные кадры с большой частотой следуют друг за другом, создавая на экране монитора двумерное изображение органов и анатомических структур (рис. 2). Цифровая обработка информации, полученной при выполнении последовательных срезов в В-режиме, позволяет создавать объемное (трехмерное) статическое изображение объекта (3D-режим) с возможностью определения его объемов (рис. 3), получения среза в любой плоскости сканирования для уточнения данных двумерной эхографии. Результаты можно сохранить в памяти компьютера и анализировать в любое время. Исследование в 3D-режиме применяется для получения объемных изображений плода в различные сроки беременности (с целью выявления врожденных аномалий), объемных

Рисунок 1. Зоны интенсивного (1) и низкого (2) акустического сопротивления

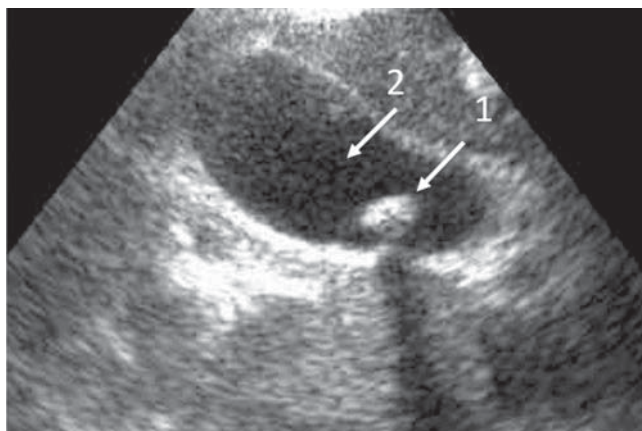
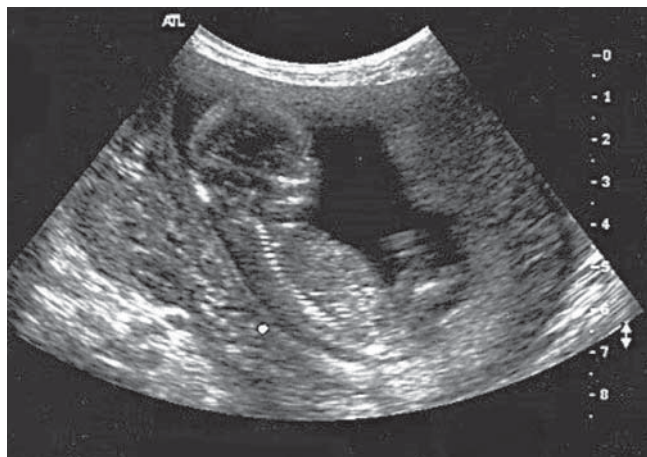


Рисунок 2. Двумерная эхограмма (2D-режим)

образований брюшной полости и забрюшинного пространства, щитовидной железы и т.д. Современные ультразвуковые сканеры оборудованы устройствами и программами, позволяющими проводить трехмерную реконструкцию подвижных объектов в режиме реального времени (так называемая ультразвуковая 4D-визуализация). Используется в основном при эхокардиографии плода для пренатальной диагностики врожденных аномалий сердца [7, 8].

Метод ультразвукового исследования движущихся объектов называется доплерография. Еще в 1842 г. австрийский математик и физик Кристиан Допплер (Christian Doppler) обосновал зависимость частоты звуковых и световых колебаний, воспринимаемых наблюдателем, от скорости и направления движения источника волн и наблюдателя относительно друг друга. Это явление получило название эффект Допплера. Суть заключается в том, что от движущихся объектов ультразвуковые волны отражаются с измененной частотой. При этом если их движение направлено в сторону датчика, частота отраженного сигнала увеличивается, и, наоборот, частота волн, отраженных от удаляющегося объекта, уменьшается (например, изменение частоты звука от проезжающих мимо машин, поездов) [9].

В медицине эффект Допплера используется для оценки состояния кровотока. Генерируемые пьезокристаллом ультразвуковые волны, отразившись от эритроцитов крови, возвращаются к датчику. Графическая запись – спектрограмма – представляет собой развертку скорости кровотока во времени (рис. 4). Кроме скорости и направления по виду доплеровской спектрограммы можно определить и характер тока крови: ламинарный поток отображается в виде узкой кривой с четкими контурами, турбулентный – широкой неоднородной кривой. Цветовое доплеровское картирование (кодирование в цвете значения сдвига излучаемой частоты) обеспечивает прямую визуализацию потоков крови в сердце и в крупных сосудах, позволяет получать двумерную информацию в реальном времени [5]. В клинической практике также

используются потоковая спектральная доплерография, энергетический доплер, конвергентный цветовой доплер, трехмерное цветное доплеровское картирование, трехмерная энергетическая доплерография.

В качестве источников излучения в диагностических целях могут использоваться рентгеновские трубки, радиоактивные нуклиды и ускорители заряженных частиц.

Рентгеновская трубка является генератором электромагнитного излучения рентгеновского диапазона. В медицине применяются лучи длиной волны от 0,05 до 2,5 ангстрем. При рентгенологическом исследовании через тело человека пропускают пучок рентгеновского излучения, который взаимодействует с тканями, поглощается и вызывает электронные преобразования в атомах (ионизацию). Чем сильнее орган или ткань поглощает излучение, тем интенсивнее его тень на приемнике излучения, и, наоборот, чем больше лучей пройдет через орган, тем прозрачнее будет его изображение. Степень ослабления излучения проецируется на чувствительную пленку, фотобумагу (рентгенография) или на специальный флюороскопический экран, светящийся в видимом свете под влиянием рентгеновских лучей (рентгеноскопия) [6]. После электронно-оптического усиления рентгеновское изображение посредством современной техники связи передается в приемное телевизионное устройство и визуализируется на экране телевизора (рентгенотелевидение). При этом значительно снижается лучевая нагрузка на больного и врача, работа происходит в освещенном кабинете, изображение можно фотографировать и делать видеосъемку с экрана, передавать на другие телевизион-

Рисунок 3. Трехмерная эхограмма (3D-режим)

ные приемники. На экране лучше просматриваются обывествления клапанов сердца, коронарных сосудов и перикарда, представляется возможным следить по телевизору за продвижением катетера и контрастного вещества при ангиографии, ангиокардиографии, коронарографии и т. д. [10].

При обычном рентгенологическом исследовании отображается вся толщина исследуемой части тела с наложением различных объектов друг на друга. Для изолированного изображения отдельных слоев органов или тканей используют рентгеновскую компьютерную томографию (КТ). Вращаясь вокруг пациента, рентгеновский излучатель узким пучком сканирует пациента по окружности. Проходя через ткани, излучение ослабляется соответственно плотности и атомному составу тканей. Круговая система приемников рентгеновского излучения, установленная по другую сторону от пациента, преобразует энергию излучения в электрические сигналы. После усиления эти сигналы трансформируются в цифровой код, что позволяет визуализировать на экране монитора тонкий слой (несколько миллиметров) изучаемого объекта. Данная методика позволяет определять точную локализацию, размеры и характер патологических образований.

Движение излучателя по спирали по отношению к телу пациента (*спиральная томография*) позволяет за несколько секунд охватить определенный участок тела и получить результат в виде отдельных (дискретных) слоев. Введение больному контрастного вещества увеличивает поглощение рентгеновского излучения в просвете желудочно-кишечного тракта, сосудистой системе и паренхиме органов, что повышает шансы выявления новообразований и метастазов.

При электронно-лучевой компьютерной томографии в качестве источника проникающего излучения вместо рентгеновского излучателя используют вакуумные электронные пушки, испускающие пучок быстро меняющих направление электронов. Метод используется в кардиологии, так как высокая временная разрешающая способность (50–100 мс) и толщина среза при сканировании 1,5–3 мм позволяют исследовать сердце за одну-две задержки дыхания [11].

Современная радионуклидная диагностика основана на регистрации испускаемых радиоактивными нуклидами γ -квантов (сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) или позитронов (позитронно-эмиссионная томография). Меченое радионуклидом химическое соединение (радиофармпрепарат, РФП) вводится в организм больного, перемещается с кровотоком и включается в обмен веществ. Регистрация радиоактивного излучения позволяет исследовать функциональное и морфологическое состояние органов и систем. В медицине для радиационной безопасности наиболее часто используются короткоживущие (несколько часов) нуклиды.

Сцинтиграфия – метод визуализации органа по пространственному распределению в нем РФП. Испускаемые радионуклидами γ -лучи улавливаются специальными детекторами с оптически прозрачными кристаллами,

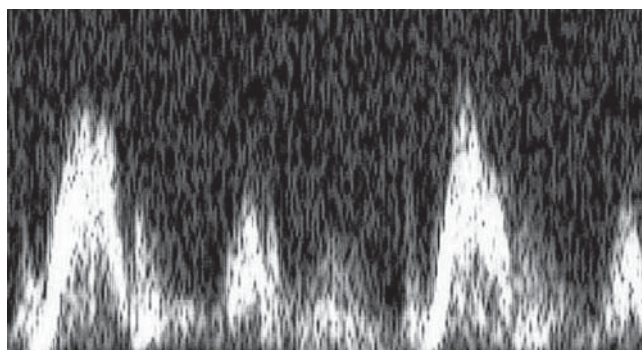
трансформирующими энергию γ -квантов в световые вспышки (сцинтилляции). Далее фотоэлектронный умножитель преобразует световые импульсы в электрический сигнал, который выводится на экран монитора. Число импульсов в единицу времени зависит от интенсивности излучения, а следовательно, от количества нуклида, находящегося в поле зрения детектора [6]. Таким методом определяют форму, размер и характер контуров органа, участки аномального накопления индикатора («горячие» или «холодные» очаги). Сцинтиграфия применяется для выявления опухолевых поражений паренхиматозных органов.

В настоящее время используются γ -камеры с функцией томографии – однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Методика позволяет получить объемное представление о распределении РФП внутри исследуемого органа или области исследования. Изображения получают путем записи серии плоскостных сцинтиграмм при вращении детекторов γ -камеры вокруг тела пациента. Затем с помощью компьютерных программ производится построение срезов в различных плоскостях. Используется при изучении функции почек, печени и желчных путей, щитовидной железы.

В основе позитронно-эмиссионной томографии лежит возможность отслеживать распределение в организме РФП, меченых позитрон-излучающими нуклидами. Получение, обработка и визуализация информации проводится как при сцинтиграфии, а реконструкция послойных изображений накопления РФП в исследуемой области аналогична схеме других томографических методов исследования.

Несмотря на то что магнитно-резонансную томографию (МРТ) относительно недавно начали использовать в медицине, она заняла лидирующие позиции в диагностике различной патологии головного и спинного мозга, позвоночника, суставов, органов брюшной полости и малого таза, сердечно-сосудистой системы. В основе МРТ лежит феномен ядерного магнитного резонанса (ЯМР), который заключается в возможности некоторых ядер, находящихся в магнитном поле, индуцировать электромагнитный сигнал под воздействием радиочастотных импульсов. За это открытие Ф. Блох и Э. Парселл в 1952 г. были удостоены Нобелевской премии по физике.

Рисунок 4. Допплеровская спектрограмма



В медицинских томографах используется регистрация ЯМР на протонах – ядрах атомов водорода, входящих в состав молекулы воды. Магнитно-резонансная томография позволяет получить изображение практически всех тканей тела, кроме структур с низким содержанием воды (кости и легкие). Во время исследования пациент помещается в сильное магнитное поле. Затем подается радиочастотный импульс, после чего происходит изменение внутренней намагниченности с постепенным его возвращением к исходному уровню. Применяя разные импульсные последовательности, можно добиться большей или меньшей контрастности изображения. Изменения намагниченности многократно считываются для каждой точки исследуемого объекта.

При МРТ используются общие принципы томографии и обработки данных – изображения срезов исследуемой ткани визуализируются на экране монитора, затем их можно перенести на рентгеновскую пленку или сохранить на электронном носителе. В отличие от рентгеновской КТ метод дает возможность получать изображения в любой проекции: аксиальной, фронтальной, сагиттальной. В результате получается трехмерная картина исследуемой области тела [12].

Развитие телекоммуникационных сетей и технологий мобильной связи привело к появлению нового направления в здравоохранении – дистанционная медицина. Так, в повседневной жизни широко используется система радиочастотной идентификации (Radio Frequency Identification, RFID) – технология, использующая радиосигналы для записи и считывания информации, хранящейся в микроэлектронных метках (RFID-метки). Антенна считывателя излучает сигнал несущей частоты и принимает отраженный от метки модулированный сигнал даже при отсутствии прямой видимости метки в радиусе до нескольких сотен метров. RFID-технологии применяются в логистике (отслеживание за перемещением грузов), розничной торговле (предотвращение незаконного выноса товаров из магазинов), при оплате проезда в метро и наземном транспорте пластиковыми картами, платежных банковских системах и др. Внедрение радиочастотной идентификации в медицину позволяет быстро получать информацию в критической ситуации. RFID-метки прикрепляются к телу человека, а данные (ФИО, адрес и др.) со считывателей передаются в компьютерную базу данных, доступ к которой имеют станции неотложной помощи и кризисные центры. Такая система позволяет повысить безопасность пациентов, сэкономить время и сократить затраты на медикаментозную терапию [13].

Важным направлением современной медицины является диагностика на расстоянии (телерадиология), основной задачей которой является дистанционная передача цифровых диагностических изображений, файлов или сигналов различных медицинских приборов. Например, разработан микрочип, представляющий собой крошечную персональную лабораторию исследования крови. Он имплантируется под кожу человека и обеспечивает анализ веществ в организме, а дополнительный радиомо-

дуль осуществляет передачу результатов врачу посредством сотовой связи [14, 15].

Еще пример – беспроводная медицинская телеметрическая служба (Wireless Medical Telemetry Service, WMTS), которая дает возможность осуществлять дистанционный мониторинг за физиологическими параметрами человека (артериальное давление, сердечный ритм, частота дыхания). Информация с беспроводных измерительных устройств, прикрепленных к пациенту, передается по радиоканалу в удаленный приемник, например на сестринский пост. Это помогает медицинскому персоналу более эффективно осуществлять контроль одновременно за несколькими пациентами [16]. Кроме того, беспроводные сердечные мониторы могут использоваться для наблюдения за больными после кардиохирургической операции. Как показали результаты эксперимента, беспроводная медицинская телеметрия дает возможность организовать контроль за состоянием здоровья пациента в домашних условиях, что позволяет сократить срок его госпитализации.

За рубежом здравоохранение на дому в настоящее время пользуется широкой популярностью. WMTS применяется для наблюдения за пациентами с хроническими заболеваниями, контроля за одинокими пожилыми людьми и т. п. Информация передается в медицинские центры, что позволяет своевременно назначить больному надлежащее лечение. Это не только улучшает качество жизни, но и обеспечивает доступность медицинской помощи в любом месте и в любое время. Программы медицинской телеметрии находятся под защитой государства. Так, в США Федеральная комиссия по связи (The Federal Communications Commission, FCC) для защиты беспроводной телеметрической службы от помех других радиочастотных источников выделила специальные полосы частот [17]. В России деятельность беспроводной телеметрии определяется Национальным стандартом Российской Федерации «Информатизация здоровья. Менеджмент рисков в информационно-вычислительных сетях с медицинскими приборами. Часть 2–3. Руководство по беспроводным сетям» (дата введения 11.01.2016).

Телерадиология и WMTS являются частью телемедицины, которая представляет собой дистанционное взаимодействие врачей и пациентов с использованием телекоммуникационных средств и технологий. Зарождением телемедицины принято считать 60–70-е годы XX в., когда специалисты с Земли отслеживали состояние здоровья космонавтов на орбите. Сейчас она активно развивается в США и Европе. В 2017 г. в России принят Федеральный закон «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационно-телекоммуникационных технологий и введения электронных форм документов в сфере здравоохранения». Согласно этому закону с 2018 г. российским врачам будет разрешено дистанционно наблюдать за состоянием здоровья пациентов, консультировать больных, корректировать лечение, выписывать рецепты с применением телемедицинских технологий, что позволит решить проблему доступности медучреждений и качества медицинской помощи.

Широкое развитие сетей мобильной радиосвязи значительно улучшает эффективность медицинской помощи. Сегодня многие программы телемедицины опираются на технологии сетей мобильной связи четвертого поколения (4G). Новый импульс это направление получит после 2020 г., когда в мире начнет широко внедряться инфраструктура

сетей мобильной связи пятого поколения (5G). Мощные и надежные технологии 5G позволят не только улучшить качество существующих услуг, но и внедрить новые сервисы, такие как кибер- и наномедицина, удаленная роботизированная хирургия и роботизированный уход за пациентами с ограниченными возможностями и мн. др. [18].



ЛИТЕРАТУРА

1. Розов Б.С. Телевидение. Учебное пособие. М.: ГАСБУ, 1997.
2. Шушарин А.Г., Морозов В.В., Половинка М.П. Медицинское тепловидение – современные возможности метода. *Современные проблемы науки и образования*, 2011, 4: 1-18.
3. Кожевникова И.С., Панков М.Н., Грибанов А.В. и др. Применение инфракрасной термографии в современной медицине (обзор литературы). *Экология человека*, 2017, 2: 39-46.
4. Волков В.Н. Основы ультразвуковой диагностики. Учебно-методическое пособие. Минск: ГрГМУ, 2005.
5. Алешкевич А.И., Рожковская В.В., Сергеева И.И. и др. Основы и принципы лучевой диагностики: Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2015.
6. Труфанов Г.Е., ред. Лучевая диагностика: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
7. Хофер М. Ультразвуковая диагностика. М.: Медицинская литература, 2014.
8. Шмидт Г. Ультразвуковая диагностика. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
9. Кологривов В.Н. Эффект Доплера в классической физике: учебно-методическое пособие по курсу общая физика. М.: МФТИ, 2012.
10. Мазуров А.И., ред. Увидеть невидимое. Сборник научных трудов. СПб.: Книжный Дом, 2008.
11. Джанчатов Б.А., Капанадзе Л.Б., Серова Н.С. Лучевые методы оценки кальциноза коронарных артерий. *Russian electronic journal of radiology*, 2015, 1: 58-65.
12. Nekoogar F, Dowla F. Radio Frequency/ Microwave Technology in Medicine. Berlin: De Gruyter, 2015.
13. Ajami S, Rajabzadeh A. Radio Frequency Identification (RFID) technology and patient safety. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2013, 18(9): 809–813.
14. Сушкова Л.Т. Радиотехнологии на службе у медицины и экологии. Доступен по: <http://vladimir.bezformata.ru/listnews/radiotekhnologii-na-sluzhbe-u-meditsini/11348188/>
15. Kissinger D, Chiao J-C. Medical applications of radio-frequency and microwaves sensing, monitoring and diagnostics. *IEEE microwave magazine*, 2015, 16(4): 34-38.
16. Wireless medical telemetry services (WMTS). TechTarget: Healthcare IT. Доступен по: <http://searchhealthit.techtarget.com/definition/WMTS-wireless-medical-telemetry-services>.
17. Wireless Medical Telemetry Systems. US Food and Drug Administration (FDA): Medical Devices. Доступен по: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DigitalHealth/WirelessMedicalDevices/ucm364308.htm>.
18. Transforming healthcare with 5G. ERICSSON: Networked Society. Доступен по: <https://www.ericsson.com/en/networked-society/innovation/5gtuscany/transforming-healthcare-with-5g>.

МИНПРОМТОРГ ГОТОВ ПРОДЛИТЬ СРОК ПЕРЕХОДА К СИСТЕМЕ МАРКИРОВКИ ЛС

Министерство промышленности и финансов РФ пообещало продлить сроки введения обязательной маркировки лекарственных препаратов, пойдя навстречу представителям фармпромышленности. Текущая версия реформы предполагает, что к 1 января 2019 г. в обороте не останется немаркированных препаратов, однако фармкомпании пожаловались на высокую стоимость внедрения системы маркировки. Как заявил в ходе круглого стола в Госдуме заместитель главы департамента развития фармацевтической промышленности Минпромторга Елена Денисова, министерство готово пересмотреть сроки введения маркировки лекарств в РФ. В Минпромторге пояснили, что перенос сроков могут рассмотреть для конкретных групп препаратов после анализа «технологической готовности» производителей к развертыванию системы мониторинга движения лекарств. На сегодняшний день уже промаркировано 1,9 млн упаковок, рассказал заместитель главы ФНС Андрей Батуркин, в пилотном проекте участвуют 310 компа-

ний, в системе зарегистрирован 41 препарат. Кроме того, готово мобильное приложение, с помощью которого потребитель может проверить, есть ли купленное лекарство в системе маркировки. В правительстве отметили, что необходимость отсрочки очевидна, «такие проекты за год сложно реализовать, международный опыт показывает, что в разных странах этот процесс занимал два-три года». Корректно было бы обязать к маркировке в 2018 г. только производителей дорогостоящих препаратов, входящих в программу «Семь нозологий», их всего пятьдесят, и это не создаст пиковой нагрузки на систему.

ФРАНЦУЗСКИЕ ВРАЧИ ПРОВЕЛИ ПЕРЕСАДКУ КОЖИ ПАЦИЕНТУ С ОЖОГАМИ 95% ТЕЛА

Мужчина, получивший в результате несчастного случая на работе ожоги 95% тела, был спасен французскими хирургами, пересадившими ему кожу брата-близнеца. Пациент успешно перенес операции и уже может самостоятельно ходить. Хирурги, проводившие операцию, заявили, что пересадка настолько большой площади кожи происходила впервые в

мире, это была почти полная трансплантация. Отторжения имплантата удалось избежать благодаря тому, что донором был монозиготный брат-близнец, обладающий почти идентичной ДНК. 33-летний мужчина с обширными ожогами поступил в клинику еще в сентябре 2016 г. Почти вся площадь тела получила сильные ожоги: неповрежденными были только небольшие участки на ногах и в тазовой области. После получения согласия брата-близнеца на пересадку кожи было проведено две операции по подготовке пострадавшего к трансплантации. Непосредственно трансплантация кожных покровов происходила в три этапа: на 7, 11 и 44-й день пребывания в клинике. Всего пациенту было проведено около 10 операций. Врачи рассказали, что в общей сложности у донора было взято 50% кожных покровов: с волосистой части головы, спины и бедер. Отбирался тонкий слой кожи, регенерация которого занимала несколько дней, это позволило брать кожу на одном участке несколько раз. Перед пересадкой донорская кожа растягивалась на специальном оборудовании для получения сетчатого имплантата, небольшие отверстия в коже затем самостоятельно заживали на реципиенте.



**X Ежегодный Всероссийский Конгресс
по инфекционным болезням с международным участием**
Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы
26–28 февраля 2018 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Соорганизаторы

- Национальное научное общество инфекционистов
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Технический организатор

ООО «Медицинское маркетинговое агентство»

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Профилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями
- Инновации в системе преподавания эпидемиологии и инфекционных болезней в высшей школе

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до **1 декабря 2017 г.** через сайт www.congress-infection.ru направить в Оргкомитет заявку, содержащую данные о форме участия, докладчике, названии и тезисы доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе Конгресса.

Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru до **20 февраля 2018 г.** Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru не позднее **25 декабря 2017 г.** (правила оформления тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru. Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до **1 февраля 2018 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы Рэдиссон Славянская 26-28 февраля 2018 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 26 февраля с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 28 февраля 2018 года.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Оплата регистрационного взноса и тезисов

Рябыкина Кристина Тел.: +7 (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Конгресса

Макарова Татьяна Владимировна Тел.: +7 (495) 517-7055; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Усенко Денис Валериевич Тел./факс: +7 (495) 518-4791; e-mail: congress-infection@pcr.ru

Соловьева Татьяна Викторовна Тел./факс: +7 (495) 660-6004 E-mail: infection@mm-agency.ru

Участие в конкурсе молодых ученых

Тел./факс: +7 (495) 518-4791; e-mail: konkurs@nnoi.ru