



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 6

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Т Е Р А П И Я

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



АЦИКЛОВИР-АКРИХИН

Разумная альтернатива известным западным брендам



МНН: ацикловир

Фармакотерапевтическая группа:
противовирусное средство

Показания к применению: лечение инфекций кожи
и слизистых оболочек, вызванных вирусами
Herpes simplex типа I и II, как первичных,
так и вторичных, включая генитальный герпес*.

Форма выпуска:
таблетки 200 мг, 400 мг № 20



МНН: ацикловир

Фармакотерапевтическая группа:
противовирусное средство для местного
применения

Показания к применению: инфекции кожи,
вызванные вирусом Herpes simplex типов 1 и 2,
генитальный герпес, опоясывающий лишай,
ветряная оспа*.

Форма выпуска:
мазь для наружного
применения 5%, туба 5, 10 г

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Код АТХ: J05AB01, Рег. ул.: ЛС-000044

Код АТХ: D08BB03, Рег. ул.: Р N00024102

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

АКРИХИН

На правах рекламы

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



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Аутсорсинг и аутстаффинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru



ГЛЮКОМЕТР КОНТУР ПЛЮС – ТОЧНОСТЬ, СРАВНИМАЯ С ЛАБОРАТОРНОЙ*

Высокая точность системы мониторинга гликемии Contour plus (Контур Плюс) помогает Вам принимать более правильные решения для корректного дозирования инсулина



Технология «Без кодирования» – тест-полоска сама кодирует глюкометр



Технология «Второй шанс» – возможность дополнительного нанесения капли крови на ту же тест-полоску



Большой экран и настройка звуковых напоминаний об измерении после еды

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

Реклама

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.



*Система Контур Плюс превосходит требования нового стандарта ISO 15197:2013, предъявляемые к точности.
Caswell M. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015; 3: 152–158.

**Contour
plus**
КОНТУР ПЛЮС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

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



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



Разумная альтернатива известным западным брендам

Разумная альтернатива известным западным брендам

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Клопидогрел-Акрихин

МНН: клопидогрел

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство

Показания к применению: профилактика тромботических осложнений у пациентов после инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, у больных атеросклерозом.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг № 30



Лизиноприл-Акрихин

МНН: лизиноприл

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Показания к применению: артериальная гипертензия; раннее лечение острого инфаркта миокарда; хроническая сердечная недостаточность; диабетическая нефропатия.*

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



Аторвастатин (Акрихин)

МНН: аторвастатин

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство

Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия, смешанная гиперлипидемия.*

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



Азитромицин-Акрихин

МНН: азитромицин

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, азалид

Показания к применению: инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительными возбудителями (фарингит, тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит); инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония (в т.ч. атипичная), бронхит) и др.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг № 3

СКОРО В ФОРМЕ КАПСУЛ 250 мг № 6



Кларитромицин-Акрихин

МНН: кларитромицин

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, макролид

Показания к применению: фарингит, тонзиллит, острый гайморит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки и др.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250, 500 мг № 10, 250 мг № 20, 500 мг № 14

АКРИХИН

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

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

На правах рекламы

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

Твое горло - твоя сила.

www.septolete.ru



- Таблетки
детям с 6 лет
- Спрей с 12 лет



Уникальная комбинация антисептика
и местного НПВС* для комплексного
лечения **боли в горле с тройным
эффектом:**

- обезболивающий
- противовоспалительный
- антисептический

* по данным ГРЛС на 01.10.2017 (НПВС - нестероидное
противовоспалительное средство)

Септолете® TOTAL

www.krka.ru



Имеются противопоказания. Перед применением
ознакомьтесь с инструкцией.

Септолете® **total**

Твое горло - твоя сила.

НПВС*
бензидамин

**Устраняет симптомы
воспаления**

Местный НПВП ингибирует синтез
простогландинов, уменьшая
симптомы воспаления:

боль, отек,
покраснение,
затруднение глотания



АНТИСЕПТИК
цетилпиридиния
хлорид

**Устраняет причину
инфекции**

Антисептик из группы четвертичных
аммониевых соединений широкого
спектра действия:

вирусы,
бактерии,
грибы

**КОМПЛЕКСНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ**



**ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ**

Две формы выпуска:

- Таблетки для рассасывания
с 6 лет
- Спрей для местного применения
дозированный с 12 лет



Имеются противопоказания. Перед применением
ознакомьтесь с инструкцией.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА



Рег. уд.: ЛСР-008856/10

Клопидогрел-Акрихин

Антиагрегантное средство
Клопидогрел
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
75 мг № 30

Показания к применению: профилактика тромботических осложнений у пациентов после инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, у больных атеросклерозом*.

Код АТХ: B01AC04



Рег. уд.: ЛП-004675

Индапамид-Акрихин

Диуретическое средство
Индапамид
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
2,5 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия*.

Код АТХ: C03BA11



Рег. уд.: P N003213/01

Метопролол-Акрихин

Бета1-адреноблокатор селективный
Метопролол
Таблетки 50 мг №30, 60

Показания к применению: артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами), ишемическая болезнь сердца, наджелудочковая тахикардия и др.*

Код АТХ: C07AB02



Рег. уд.: ЛП-000570

Метопролол ретард-Акрихин

Бета1-адреноблокатор селективный
Метопролол
Таблетки пролонгированного действия,
покрытые пленочной оболочкой, 25, 50,
100 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия. Стенокардия. Стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка и др.*

Код АТХ: C07AB02



Рег. уд.: ЛС-001526

Бисопролол

Бета1-адреноблокатор селективный
Бисопролол
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
5, 10 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность*.

Код АТХ: C07AB07



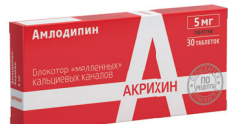
Рег. уд.: P N000983/01

Карведилол-Акрихин

Альфа- и бета-адреноблокатор
Карведилол
Таблетки 6,25, 12,5, 25 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия (в монотерапии и комбинации с диуретиками); хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия*.

Код АТХ: C07AG02



Рег. уд.: П N014140/01

Амлодипин

Блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)
Амлодипин

Таблетки 2,5, 5, 10 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала)*.

Код АТХ: C08CA01



Рег. уд. на регистрации в МЗ РФ

Эналаприл

Ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор
Эналаприл
Таблетки 5, 10, 20 мг №20

Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии)*.

Код АТХ: C09AA02



Рег. уд.: ЛСР-009540/09

Лизиноприл-Акрихин

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)
Лизиноприл
Таблетки 5, 10, 20 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия; раннее лечение острого инфаркта миокарда; хроническая сердечная недостаточность; диабетическая нефропатия*.

Код АТХ: C09AA03



Рег. уд.: ЛП-002791

Рамиприл-Акрихин

АПФ-ингибитор
Рамиприл
Таблетки 1,25, 2,5, 5, 10 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая или недиабетическая нефропатия и др.*

Код АТХ: C09AA05



Рег. уд.: ЛСР-004427/09

Гидрохлоротиазид + Лизиноприл-Акрихин

Гипотензивное средство комбинированное (АПФ-ингибитор + диуретик)
Гидрохлоротиазид + Лизиноприл
Таблетки 12,5 мг + 20 мг № 28

Показания к применению: артериальная гипертензия (у больных, которым показана комбинированная терапия)*.

Код АТХ: C09BA03

На регистрации в МЗ РФ*

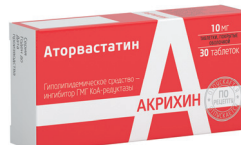
Лозартан

Ангиотензина II рецепторов антагонист
Лозартан
Таблетки 50, 100 мг №30

Показания к применению: артериальная гипертензия; снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка и др.*

Код АТХ: C09CA01

* Рег. уд. на регистрации в МЗ РФ



Рег. уд.: П N016155/01

Аторвастатин

Гиполипидемическое средство
Аторвастатин
Таблетки, покрытые оболочкой,
10, 20 мг № 30, 20 мг № 90

Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия, смешанная гиперлипидемия*.

Код АТХ: C10AA05



Рег. уд.: ЛС-002316

Гепарин-Акрихин 1000

Антикоагулянтное средство прямого действия для местного применения
Гепарин натрия
Гель для наружного применения
1000 МЕ/г, туба 30, 50, 100 г

Показания к применению: поверхностный тромбоз, тупые травмы и ушибы мягких тканей.

Код АТХ: C05BA03



Рег. уд.: ЛСР-008491/08

Гидрохлоротиазид + Лозартан-Акрихин

Гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик)
Гидрохлоротиазид + Лозартан

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 50 мг № 28, 84
Показания к применению: артериальная гипертензия (у пациентов, для которых комбинированная терапия является оптимальной)*.

Код АТХ: C09DA01



Рег. уд.: ЛП-002667

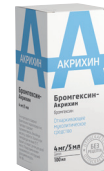
Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин

Гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик)
Валсартан + Гидрохлоротиазид
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг № 28, 160 мг + 25 мг № 14, № 28

Показания к применению: артериальная гипертензия (у пациентов, которым показана комбинированная терапия)*.

Код АТХ: C09DA03

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА



Рег. уд.: P N002664/01

Бромгексин-Акрихин

Отхаркивающее муколитическое средство
Бромгексин
Сироп 4 мг/5 мл, фл. 100 мл

Показания к применению: заболевания дыхательного тракта, сопровождающиеся затруднением отхождения вязкой мокроты: трахеобронхит, бронхиты разной этиологии (в т.ч. осложненные бронхоэктазами) и др.*

Код АТХ: R05CB02



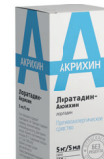
Рег. уд.: P N002461/01

Бромгексин-Акрихин

Отхаркивающее муколитическое средство
Бромгексин
Таблетки 4 мг № 50, 8 мг № 20

Показания к применению: заболевания дыхательного тракта, сопровождающиеся затруднением отхождения вязкой мокроты: трахеобронхит, бронхиты разной этиологии (в т.ч. осложненные бронхоэктазами) и др.*

Код АТХ: R05CB02



Рег. уд.: P N003765/01

Лоратадин-Акрихин

Противоаллергическое средство –
H₁-гистаминовых рецепторов блокатор
Лоратадин
Сироп 5 мг/5 мл, фл. 100 мл

Показания к применению: аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), конъюнктивит, поллиноз, крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая), ангионевротический отек, зудящие дерматозы и др.*

Код АТХ: R06AX13



Рег. уд.: P N003765/02

Лоратадин-Акрихин

Противоаллергическое средство –
H₁-гистаминовых рецепторов блокатор
Лоратадин
Таблетки 10 мг № 7, 10, 30

Показания к применению: аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), конъюнктивит, поллиноз, крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая), ангионевротический отек, зудящие дерматозы и др.*

Код АТХ: R06AX13



Рег. уд.: ЛП-002726

Фексофенадин-Акрихин

Противоаллергическое средство –
H₁-гистаминовых рецепторов блокатор
Фексофенадин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
120 мг № 10, 30, 180 мг № 10

Показания к применению: сезонный аллергический ринит (таблетки 120 мг), хроническая идиопатическая крапивница (для уменьшения симптомов) (таблетки 180 мг).

Код АТХ: R06AX26



Рег. уд.: П N013633/01

Цетиризин-Акрихин

Противоаллергическое средство –
H₁-гистаминовых рецепторов блокатор
Цетиризин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
10 мг № 7, 20

Показания к применению: сезонный и круглогодичный аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; поллиноз (сенная лихорадка); крапивница, в т.ч. хроническая идиопатическая и др.*

Код АТХ: R06AE07

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

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



Рег. уд.: P N000241/02

Ацикловир-Акрихин

Противовирусное средство для местного применения

Ацикловир

Мазь для наружного применения 5%, туба 2, 3, 5, 10 г

Показания к применению: инфекции кожи, вызванные вирусом Herpes simplex типов 1 и 2, генитальный герпес, опоясывающий лишай, ветряная оспа*.

Код АТХ: D06BV03



Рег. уд.: ЛСР-004198/08

Мометазон-Акрихин

Глюкокортикостероид для местного применения

Мометазон

Крем для наружного применения 0,1 %, туба 15, 30 г

Показания к применению: воспалительные явления и зуд при дерматозах, поддающихся глюкокортикостероидной терапии.

Код АТХ: D07AC13



Рег. уд.: ЛС-001840

Синафлан-Акрихин

Глюкокортикостероид для местного применения

Флуоцинолона ацетонид

Мазь для наружного применения 0,025%, туба 10, 15 г

Показания к применению: воспалительные и аллергические заболевания кожи немикробной этиологии: экзема, атопический дерматит, простой хронический лишай (ограниченный нейродермит), кожный зуд и др.*

Код АТХ: D07AC04

МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА



Рег. уд.: П N014233/01

Клотримазол-Акрихин

Противогрибковое средство

Клотримазол

Раствор д/наружного прим. 1%, фл. 15 мл в комплекте с капельницей

Показания к применению: грибковые заболевания кожи, кожных складок, стоп; отрубевидный лишай, эритразма, поверхностные кандидозы, вызванные дерматофитами, дрожжевыми (включая род Candida), плесневыми и другими грибами и возбудителями, чувствительными к клотримазолу и др.*

Код АТХ: D01AC01



Рег. уд.: P N001917/02

Клотримазол-Акрихин

Противогрибковое средство

Клотримазол

Мазь для наружного применения 1%, туба 20 г

Показания к применению: грибковые заболевания кожи, в том числе кожных складок и стоп, вызванные дерматофитами, дрожжевыми (Candida spp.), плесневыми и другими грибами и возбудителями, чувствительными к клотримазолу: дерматомикоз и др.*

Код АТХ: D01AC01



Рег. уд.: ЛП-000205

Тербинафин-Акрихин

Противогрибковое средство

Тербинафин

Таблетки 250 мг №14

Показания к применению: микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами: онихомикоз, вызванный грибами дерматофитами и др.*

Код АТХ: D01BA02

Синафлан-Акрихин

Глюкокортикостероид для местного применения

Флуоцинолона ацетонид

Мазь для наружного применения 0,025%, туба 10, 15 г

Показания к применению: воспалительные и аллергические заболевания кожи немикробной этиологии: экзема, атопический дерматит, простой хронический лишай (ограниченный нейродермит), кожный зуд и др.*

Код АТХ: D07AC04

Клотримазол-Акрихин

Противогрибковое средство

Клотримазол

Таблетки вагинальные 100 мг № 6

Показания к применению: генитальные инфекции, вызванные дрожжеподобными грибами рода Candida и/или Trichomonas vaginalis (кандидозный вульвовагинит, трихомониаз) и др.*

Код АТХ: G01AF02

Клотримазол-Акрихин

Противогрибковое средство

Клотримазол

Таблетки вагинальные 100 мг № 6

Показания к применению: генитальные инфекции, вызванные дрожжеподобными грибами рода Candida и/или Trichomonas vaginalis (кандидозный вульвовагинит, трихомониаз) и др.*

Код АТХ: G01AF02

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



Рег. уд.: P N001229/01

Лоперамид-Акрихин

Противодиарейное средство

Лоперамид

Капсулы 2 мг № 10, 20

Показания к применению: симптоматическое лечение острой и хронической диареи различного генеза. Регуляция стула у пациентов с илеостомой.

Код АТХ: A07DA03



Рег. уд.: P N000768/01

Омепразол-Акрихин

Желез желудка секрецию понижающее средство – протонного насоса ингибитор

Омепразол

Капсулы 20 мг № 10, 20, 30

Показания к применению: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в т.ч. профилактики рецидивов); рефлюкс-эзофагит; синдром Золлингера – Эллисона и др.*

Код АТХ: A02BC01



Рег. уд.: ЛП-001455

Орлистат-Акрихин

Ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта

Орлистат

Капсулы 120 мг № 42, 84

Показания к применению: длительная терапия пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥30 кг/м²) или пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥28 кг/м²), имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой*.

Код АТХ: A08AB01



Рег. уд.: ЛП-002322

Орлистат

Ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта

Орлистат

Капсулы 60 мг № 42

Показания к применению: снижение избыточной массы тела (ИМТ ≥ 28 кг/м²) при применении в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров.

Код АТХ: A08AB01

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



Рег. уд.: ЛС-000044

Ацикловир-Акрихин

Противовирусное средство

Ацикловир

Таблетки 200, 400 мг № 20

Показания к применению: лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусами Herpes simplex типа I и II, как первичных, так и вторичных, включая генитальный герпес*.

Код АТХ: J05AB01

НЕРВНАЯ СИСТЕМА



Рег. уд.: ЛСР-009783/08

Бетагистин-Акрихин

Препарат гистамина

Бетагистин

Таблетки 8 мг № 30, 16 мг № 30, 24 мг № 30

Показания к применению: лечение и профилактика вестибулярного головокружения различного происхождения и др.*

Код АТХ: N07CA01

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА



Рег. уд.: ЛС-002395

Диклофенак-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Диклофенак

Гель для наружного применения 1%, туба 40, 50 г

Показания к применению: ревматические поражения мягких тканей (тендовагинит, бурсит, поражение околосуставных тканей) и др.*

Код АТХ: M02AA15



Рег. уд.: P N002242/01

Диклофенак ретард-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Диклофенак

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг № 20

Показания к применению: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии, остеоартроз, бурсит и др.*

Код АТХ: M02AA15



Рег. уд.: ЛСР-000393/09

Азитромицин-Акрихин

Антибиотик, азитид

Азитромицин

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг № 3

Показания к применению: инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительными возбудителями (фарингит, тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит); инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония (в т.ч. атипичная), бронхит) и др.*

Код АТХ: J01FA10



Рег. уд.: ЛП-002875

Леветирацетам-Акрихин

Противоэпилептическое средство

Леветирацетам

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг № 30, 500 мг № 30, 750 мг № 30, 1000 мг № 30

Показания к применению: в качестве монотерапии при лечении: парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией и др.*

Код АТХ: N03AX14



Рег. уд.: P N002146/01

Диклофенак-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Диклофенак

Мазь для наружного применения 1%, туба 30 г

Показания к применению: посттравматическое воспаление мягких тканей и суставов, например в результате растяжений, перенапряжений и ушибов; ревматические заболевания мягких тканей и др.*

Код АТХ: M02AA15



Рег. уд.: ЛС-002081

Мелоксикам-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат

Мелоксикам

Таблетки 7,5, 15 мг № 20

Показания к применению: симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в т.ч. с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит и др.*

Код АТХ: M01AC06



Рег. уд.: ЛСР-008886/09

Кларитромицин-Акрихин

Антибиотик, макролид

Кларитромицин

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250, 500 мг № 10, 500 мг № 14

Показания к применению: фарингит, тонзиллит, острый гайморит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки и др.*

Код АТХ: J01FA09



Рег. уд.: ЛП-003123

Мемантин

Деменции средство лечения

Мемантин

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10, 20 мг № 28, 84

Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Код АТХ: N06DX01



Рег. уд.: П N011428/01

Ибупрофен-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Ибупрофен

Суспензия для приема внутрь

[апельсиновая], 100 мг/5 мл 100 г

Показания к применению: применяют у детей с 3 месяцев жизни до 12 лет для симптоматического лечения в качестве жаропонижающего средства при острых респираторных заболеваниях (в т.ч. гриппе), детских инфекциях и др.*

Код АТХ: M01AE01

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



№6 2018

КАРДИОЛОГИЯ**М.В. ЕЖОВ, П.С. ЛАГУТА**

Новые данные по применению розувастатина и ацетилсалициловой кислоты для продления жизни человека

12

А.Э. БАГРИЙ, О.А. ПРИКОЛОТА, Е.В. ЩУКИНА, М.В. ХОМЕНКО, Е.Е. КОВЫРШИНА

Применение анти тромботических препаратов при беременности и лактации: взгляд кардиолога/ревматолога (обзор литературы)

19

НЕВРОЛОГИЯ**С.В. ОКОВИТЫЙ, И.А. ТИТОВИЧ**

Фармакологические принципы терапии инсомнии

26

М.В. НЕСТЕРОВА

Актуальные аспекты диагностики и лечения болезни Альцгеймера на основе современных зарубежных рекомендаций

33

А.Е. БАРУЛИН, О.В. КУРУШИНА

Боль в спине: гендерные особенности и подходы к терапии

38

П.А. БАЛУНОВ

Сравнительный анализ применения различных вариантов дополнительной фармакотерапии при болях в спине с точки зрения фармакоэкономического анализа

44

БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР**Н.Б. ЛАЗАРЕВА, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Л.Р. ПАНТЕЛЕЕВА**

Клинико-фармакологические подходы к современной противовирусной терапии гриппа

50

В.В. ШИЛЕНКОВА

Тонзиллофарингиты. Роль местной противовоспалительной терапии

56

С.К. ЗЫРЯНОВ, Ю.А. ГАЛАТОНОВА

Клиническая и фармакоэкономическая оценка применения комбинации тiotропия бромид и олодатерола у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

61

Н.Г. БЕРДНИКОВА

Комбинированная терапия острых респираторных вирусных инфекций с позиций клинического фармаколога

66

Т.В. СПИЧАК

Микоплазменная пневмония у ребенка. В чем проблема?

71

А.В. ГУРОВ

Особенности антибактериальной терапии острого гнойного синусита и острого гнойного среднего отита

78

И.Б. АНГОТОВА, Д.С. ПШЕННИКОВ

Ингаляционная терапия нетяжелых форм острого бактериального риносинусита

84

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**П.В. СЕЛИВЕРСТОВ, С.И. СИТКИН, В.Г. РАДЧЕНКО**

Роль дисбиоза кишечника в развитии митохондриальной дисфункции и неалкогольной жировой болезни печени

89

С.В. МОРОЗОВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, В.С. КРОПОЧЕВ

Лечение больных эрозивным эзофагитом. Современный взгляд на проблему

96

CARDIOLOGY**M.V. EZHOV, P.S. LAGUTA**

New data on the use of rosuvastatin and acetylsalicyl acid for the prolongation of human life

A.E. BAGRY, O.A. PRIKOLOTA, E.V. SCHUKINA, M.V. KHOMENKO, E.E. KOVYRSHINA

Use of antithrombotic agents in pregnancy and lactation: from the viewpoint of the cardiologist/rheumatologist (literature review)

NEUROLOGY**S.V. OKOVITYI, I.A. TITOVICH**

Pharmacotherapy treatment principles for insomnia

M.V. NESTEROVA

Topical issues of diagnosis and treatment of Alzheimer's disease based on modern foreign guidelines

A.E. BARULIN, O.V. KURUSHINA

Back pain: gender differences and approaches to the therapy

P.A. BALUNOV

Pharmacoeconomic analysis of various adjunctive pharmacotherapy strategies for back pain using comparative method

BRONCHOPULMONOLOGY, OTORHINOLARYNGOLOGY**N.B. LAZAREVA, M.B. ZURAVLEVA, L.R. PANTELEeva**

Clinical and pharmacological approaches to present-day influenza anti-viral therapy

V.V. SHILENKOVA

Tonsillopharyngitis. The role of local anti-inflammatory therapy

S.K. ZYRYANOV, Y.A. GALATONOVA

Clinical and economic evaluation of using fixed dose dual bronchodilator combination tiotropium-olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease

N.G. BERDNIKOVA

Combination therapy for acute respiratory viral infections from the perspective of a clinical pharmacologist

T.V. SPICHAK

Mycoplasmal pneumonia in the child: what is the problem?

A.V. GUROV

Features of antibacterial therapy of acute purulent sinusitis and acute purulent otitis media

I.B. ANGOTOEVA, D.S. PSHENNIKOV

The inhalation therapy of moderate forms of acute bacterial rhinosinusitis

GASTROENTEROLOGY**P.V. SELIVERSTOV, S.I. SITKIN, V.G. RADCHENKO**

The role of intestinal disbiosis in the development of mitochondrial dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease

S.V. MOROZOV, Yu.A. KUCHERYAVY, V.S. KROPACHEV

Treatment of patients with erosive esophagitis. A modern view on the problem

А.О. БУЕВЕРОВ, П.О. БОГОМОЛОВ

Враг, способный стать другом. К вопросу о пользе алкоголя

104

A.O. BUEVEROV, P.O. BOGOMOLOV

When an enemy becomes a friend on the benefits of alcohol consumption

И.В. МАЕВ, Д.Н. АНДРЕЕВ

Таргетная терапия воспалительных заболеваний кишечника: реалии и перспективы

114

I.V. MAEV, D.N. ANDREEV

Targeted therapy of inflammatory bowel diseases: realities and prospects

РЕВМАТОЛОГИЯ

А.В. НАУМОВ, О.Н. ТКАЧЕВА

Что может претендовать на роль базисной терапии хронической боли у коморбидных больных?

120

A.V. NAUMOV, O.N. TKACHEVA

What can apply for the role of basic therapy for chronic pain in comorbid patients?

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

О.А. ГУСЕВА, А.А. НЕЛАЕВА, Е.А. АЛЕКСАНДРОВА, Ю.В. ХАСАНОВА

Клинический опыт применения инсулина сверхдлительного действия гларгин 300 ЕД/мл в практике врача-эндокринолога

128

ENDOCRINOLOGY

O.A. GUSEVA, A.A. NELAeva, E.A. ALEKSANDROVA, Yu.V. KHASANOVA

Clinical experience in using long-acting human insulin Glargine 300 U/ml in the practice of an endocrinologist

К.А. КОМШИЛОВА, Е.А. ТРОШИНА

Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени. Персонализированные подходы коррекции метаболических рисков

132

K.A. KOMSHILOVA, E.A. TROSHINA

Obesity and non-alcoholic fatty liver disease personalized approaches to metabolic risks correction

А.С. ПОГОРЕЛОВА

Всем ли лицам с сахарным диабетом необходим самоконтроль гликемии?

137

A.S. POGORELOVA

Do all patients with diabetes require monitoring of glycemia?

ДЕРМАТОЛОГИЯ

О.О. МЕЛЬНИЧЕНКО, О.Р. БАБАЕВ, В.В. ШАХЗАДОВ, З.А. НЕВОЗИНСКАЯ, И.М. КОРСУНСКАЯ

Папилломавирусная инфекция. Как избежать рецидивов?

142

O.O. MELNICHENKO, O.R. BABAEV, V.V. SHAKHZADOV, Z.A. NEVOZINSKAYA, I.M. KORSUNSKAYA

Papillomavirus infection. How to avoid relaps?

О.Ю. ОЛИСОВА, И.П. ГОСТРОВЕРХОВА

Миноксидил в практике врача-трихолога

145

O.Yu. OLISOVA, I.P. GOSTROVERKHOVA

Minoxidil in trichological practice

ГИНЕКОЛОГИЯ

В.А. КАПТИЛЬНЫЙ

Эффективность применения дипиридамола при идиопатических формах нарушений маточно-плацентарной перфузии

149

V.A. KAPTILNIY

The effectiveness when use of dipyridamole (curantil) in idiopathic forms of violation of utero-placental perfusion

С.В. ЮРЕНЕВА, Л.М. ИЛЬИНА

Влияние менопаузальной гормональной терапии на кожу как компонент здорового старения

156

S.V. YURENEVA, L.M. ILYINA

Effect of menopausal hormone therapy on the skin as a component of healthy aging

ПРАКТИКА

А.Ф. СОКОЛ, Р.В. ШУРУПОВА

Психологические механизмы врачебных ошибок: социологические аспекты

162

A.F. SOKOL, R.V. SHURUPOVA

Psychological mechanisms of medical errors: sociological aspects

Т.В. КОСЕНКОВА, Н.П. КУПРИНА, Т.Ю. ХАБАРОВА, О.В. СЕРГЕЕВА
Значение внутренней картины болезни для формирования индивидуальной программы реабилитации или абилитации инвалида

166

T.V. KOSENKOVA, N.P. KUPRINA, T.Yu. KHABAROVA, O.V. SERGEEVA
Significance of the internal picture of the disease for the creation of an individual rehabilitation or habilitation program for people with disabilities

С.В. ГАЦУРА, О.А. ГАЦУРА, А.Н. ГОЛОСОВА, Е.Ю. МАЙЧУК
Лекарства в общей медицинской практике: несколько рекомендаций начинающему врачу

170

S.V. GATSURA, O.A. GATSURA, A.N. GOLOSOVA, E.Yu. MAICHUK
Drugs in general medical practice: practical advice for a starting practitioner

ДИССЕРТАНТ

Г.Л. ЮРЕНЕВ, Е.В. ПАРЦВАНИЯ-ВИНОГРАДОВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, Д.Т. ДИЧЕВА, И.В. МАЕВ

Состояние кислотообразующей функции желудка у пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, не ответивших на эрадикационную терапию

174

G.L. YURENEV, E.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA, D.N. ANDREEV, D.T. DICHEVA, I.V. MAEV

State of acid-producing function of the stomach in patients with Helicobacter pylori-associated gastroduodenal ulcer disease and no response to eradication therapy

И.В. СЕРГЕЕВА, И.В. ДЕМКО, В.А. ТРОФИМЕНКО, И.В. МИХАЙЛУСЕВ

Синдром Лайелла: случай из практики

180

I.V. SERGEEVA, I.V. DEMKO, V.A. TROFIMENKO, I.V. MIKHAYLUSEV

Layella syndrome: case of practice



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, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

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

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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

Королева И.А., д.м.н., профессор, кафедра клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз», Самара

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Леонова М.В., чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маев И.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики 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 Управления делами Президента 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

Прилесская 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

Рычкова О.А., д.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения администрации г. Тюмени, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухоли молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Суких Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая 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: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова,

Наталья Марченко, Ирина Филиппова

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.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

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 27 марта 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018



EDITORIAL REVIEW BOARD:

Alekseeva LI, MD, Prof, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov MB, Acad. of RAS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Diabetology

Apolikina IA, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation of the FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology B.I. of the RF Ministry of Health, Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Bogachev VYu, MD, Prof, Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin BM, MD, Prof, Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Garashchenko TI, MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Gasilina ES, MD, Head of the Department of Paediatric Infections, GBOU VPO Samara State Medical University of the RF Ministry of Health

Goncharova OV, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. The Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Zaplatnikov AL, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, the Department of Paediatrics

Zakharova IN, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Irina NI, MD, Prof, Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Centre, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov AA, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Director General of FSUE Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. Federal Agency for Scientific Organizations

Koroleva IA, MD, Prof., Postgraduate Clinical Medicine Department of Reaviz Medical University, Samara

Kryukov AI, MD, Prof, Director of GBUZ Sverzhskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute J.I. of the Moscow Health Department

Leonova MV, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Maev IV, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology **Melnikova IYu**, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko GA, Acad. of RAS, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University I.M. Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, FGBU Endocrinology Research Centre of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin ON, MD, Prof, Head of the Department of Gastroenterology of the Central State Medical Academy of the Administration of the RF President

Mkrtumyan AM, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov EL, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina IL, MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, FGBU V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre of RF Ministry of Health, St. Petersburg

Nikiforov VS, MD, Prof, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health

Nedogoda SV, MD, Prof, Head of the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volga State Medical University

Parfenov VA, MD, Prof, Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya VN, MD, Prof, Deputy Director for Research, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Rachin AP, MD, Prof, Head of the Department of Evolutionary Neurology and Neurophysiology of the Russian Research Centre for Medical Rehabilitation and Balneology at the RF Ministry of Health

Rusakov IG, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Rychkova OA, MD, Chief External Expert, Allergist-Immunologist, Department of Health of Tyumen Administration, Head of the Department of Children's Diseases of the Faculty of Medicine and Course in Immunology and Allergy, FGBU VO Tyumen State Medical University of the RF Ministry of Health

Ryazantsev SV, MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin VM, MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov VF, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FGBU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov VN, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, Acad. of RAS, MD, Prof, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Sukhikh GT, Acad. of RAS, MD, Prof, Director of FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Taranushenko TE, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Shestakova MV, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director of FGBU Endocrinology Research Center of the RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, FGBU ERC

Shlyakhtov EV, Acad. of RAS, MD, Prof, Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yavelov IS, MD, FGBU State Research Centre for Preventive Medicine of RF Ministry of Health

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editorial Office: REMEDIUM LLC

Director General: Tatiana Kosareva

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements. Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising. The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 
© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

ВОЗМОЖНОСТЬ СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ У БУДУЩИХ ДЕТЕЙ

По мнению американских медиков, беременным женщинам следует употреблять больше рыбьего жира и пробиотиков для того, чтобы снизить риск развития аллергии у их будущих детей. Ванесса Гарсия-Ларсен из университета Джона Хопкинса в Балтиморе (США) заявила, что, не смотря на то что наблюдается устойчивая тенденция роста количества детей, имеющих различные формы пищевой аллергии и экземы, медики все еще не могут выяснить точную причину этого явления и то, как можно предотвратить их развитие. Проведенное исследование позволило найти первые намеки на то, как можно избавиться от аллергии, и теперь необходимы более глубокие и масштабные эксперименты. В настоящее время многие биологи считают, что аллергия развивается по причине того, что человек живет в слишком чистых условиях, и иммунная система в детстве просто не получает достаточное количество информации для того, чтобы научиться отличать реальных микробов от пыльцы, пыли и прочих безвредных частиц. Ванесса Гарсия-Ларсен вместе с коллегами решила отыскать подтверждение данной идеи и обнаружила, что на развитие аллергии влияет не только диета и образ жизни ребенка, но и его матери во время беременности, в ходе изучения выводов и исходных данных свыше четырех сотен научных работ, посвященных развитию аллергии у детей. В этом исследовании в общей сложности участвовало более 1,5 млн матерей и их детей, что позволило ученым понять, как различные факторы риска влияют на развитие аллергии у ребенка еще до того, как он покинул утробу матери. В ходе исследования было выявлено, что на вероятность появления аллергии достаточно сильно влияли пробиотики и рыбий жир. В среднем дети женщин, которые регулярно употребляли рыбий жир и бактериальные препараты во время беременности или при кормлении грудью, страдали от аллергии или хронических воспалений кожи на 30 и 22% реже, чем их сверстники. Ученые полагают, что такое благотворное воздействие данных пищевых добавок связано с тем, что рыбий жир снижает активность иммунной системы, а бактерии могут помочь иммунной системе плода учиться различать «своих» и «чужих».



УЧЕНЫЕ СРАВНИЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ВИТАМИНА В12 И ЕГО ПРИЕМА В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК

Группа ученых из Китая и Испании провела анализ трех рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие 153 человека (74 участникам назначили пероральный способ приема витамина В12, 79 участникам назначили внутримышечное введение витамина В12). Период наблюдений в среднем составил 3–4 месяца. В ходе двух исследований были зафиксированы случаи побочных действий, при этом всего 2 из 30 участников одного из них в группе, которая принимала витамин В12 в форме таблеток, покинули исследование по причине побочных действий. Также пероральный прием витамина В12 демонстрирует низкий уровень расходов, связанных с лечением, по сравнению с внутримышечным введением витамина В12. Ученые выявили, что прием витамина В12 в форме таблеток по сравнению с внутримышечным введением витамина В12 при лечении недостатка витамина В12 демонстрирует аналогичные результаты с точки зрения эффективности и безопасности. Авторы исследования отмечают, что врачи не назначают прием витамина В12 в таблетках, поскольку не осведомлены о таком альтернативном варианте или же имеют сомнения в его эффективности. Авторы исследования пришли к выводу, что на данном этапе обе формы приема витамина В12 являются безопасными и эффективными, однако данные предоставляют недостаточное количество информации, в связи с чем необходимо продолжить исследования с большим числом участников.



ПО ДАННЫМ РОСЗДРАВНАДЗОРА, В 2017 Г. БОЛЕЕ 1 МЛН МЕДИЗДЕЛИЙ БЫЛИ ИЗЪЯТЫ ИЗ ОБРАЩЕНИЯ

Глава Росздравнадзора Михаил Мурашко на заседании итоговой коллегии сообщил, что в 2017 г. были изъяты из обращения более 1 млн медицинских изделий, не соответствующих установленным требованиям. По фактам данных правонарушений в прошлом году было возбуждено более 150 уголовных дел. Глава Росздравнадзора уточнил, что в России впервые введены единые требования к хранению, перевозке и реализации лекарственных препаратов, которые гармонизированы с международными стандартами. Это позволило предотвратить 2 тыс. нарушений в сфере обращения лекарственных препаратов.



УПРАЖНЕНИЯ ДЛЯ РУК СПОСОБСТВУЮТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ХОДЬБЫ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Ученые из Канады провели работу с группой пожилых людей, которые пережили инсульт за 7 месяцев – 17 лет до начала исследования. Каждую неделю на протяжении пяти недель добровольцы участвовали в 30-минутной сессии, включающей сайкл-тренировку умеренной интенсивности с участием рук.

Группа ученых измерила физические способности добровольцев до и после тренировки рук, используя стандартизированные шкалы и тесты функционального статуса пациента, включая: шестиминутную ходьбу с целью измерения расстояния, пройденного за данное время; измерение времени, потраченного на то, чтобы пройти 10 м; измерение времени, потраченного на то, чтобы встать из положения сидя, пройти 10 шагов, повернуться, вернуться на место и сесть. Ученые также измерили электрическую активность в мышцах и рефлексы растяжения мышц в нижней части ног и запястьях во время тренировки и ходьбы. Участники значительно улучшили свои показатели во всех видах тестов. У нескольких участников наблюдалось меньшее мышечное напряжение, при этом не было значительных изменений в силе хвата. В ходе тренировок также улучшились показатели нервной активности. Тренировка рук с помощью ручного велосипеда способствует координации при ходьбе, поскольку нервы в руках активируются и адаптируются для улучшения функции спинного мозга в других областях тела, таких как нижние конечности, пострадавшие в результате инсульта. Результаты исследования могут иметь огромное влияние на реабилитацию после инсульта даже через годы после повреждения.



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

ПРОСТОЙ АНАЛИЗ МОЧИ МОЖЕТ ОПРЕДЕЛИТЬ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ ЧЕЛОВЕКА

Уровень клеточного повреждения, связанного со старением, может варьироваться от человека к человеку в зависимости от генетических предрасположенностей, образа жизни и окружающей среды, в которой он проживает. Данные клеточные повреждения могут быть более точным показателем биологического возраста человека, чем количество лет, которое прошло с момента его рождения. Один из механизмов, лежащих в основе биологического старения, связан с кислородом. Побочные продукты кислородного окисления, вырабатываемые в процессе нормального метаболизма, могут вызвать окислительное повреждение биомолекул ДНК и РНК. В ходе проведенных ранее исследований на животных ученые обнаружили, что уровень вещества 8-охоGsn (8-оксо-7,8-дигидрогуанозин), свидетельствующего об окислительном повреждении, повышается в моче в процессе старения. Исследователи измерили 8-охоGsn в образцах мочи более 1 200 жителей Китая в возрасте от 2 до 90 лет, используя ультравысокоэффективную жидкостную хроматографию, с помощью которой возможно обработать образцы до 10 участников в час. Ученые выявили зависящее от возраста повышение 8-охоGsn в моче у участников исследования в возрасте 21 года и старше. Исходя из данных результатов можно считать 8-охоGsn новым маркером старения. Между показателями мужчин и женщин не наблюдалось значительных различий, за исключением женщин в период постменопаузы, чьи показатели были выше. Это может быть вызвано снижением уровня эстрогена, которое происходит в период менопаузы, поскольку эстроген обладает антиоксидантным действием. Уровень 8-охоGsn в моче может отражать реальное состояние организма человека лучше, чем его хронологический возраст. Определение биологического возраста человека может помочь прогнозировать риск развития возрастных заболеваний и даже смерти.



УЧЕНЫЕ ОПРЕДЕЛИЛИ ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА, ХАРАКТЕРНЫЕ ТОЛЬКО ДЛЯ ЖЕНЩИН

Женщины больше подвержены инсульту, чем мужчины. Американские ученые проводят анализ факторов риска, характерных только для женщин, включая уровень гормонов, гормональную терапию, гормональную контрацепцию, беременность и время начала менструации и менопаузы.

В ходе проведенного анализа научной литературы ученые определили несколько факторов, которые повышают риск инсульта среди женщин, включая ранний возраст начала менструации (младше 10 лет); ранний возраст менопаузы (менее 45 лет); низкий уровень гормона дегидроэпиандростерона; оральный прием эстрогена и прием комбинированных оральных контрацептивов.

Ученые отмечают, что многие из данных факторов широко распространены, и только у небольшой части женщин с одним или двумя факторами риска может возникнуть инсульт в течение их жизни. Однако ученые подчеркивают необходимость рассмотрения врачами данных факторов, а также некоторых других, включая историю осложнений при беременности, таких как гестационный диабет, преэклампсия и гипертония во время беременности и после родов. Необходимо проводить тщательный мониторинг таких пациентов, при этом они должны быть проинформированы о высокой степени риска и мотивированы следовать здоровому образу жизни для того, чтобы снизить гипертонию и последующий инсульт.

Авторы полагают, что необходимы дальнейшие исследования для изучения воздействия применения трансдермальных эстрогенов и прогестерон-содержащей контрацепции, а также поиск методов снижения риска среди женщин с историей осложнений при беременности.



УЧЕНЫЕ ВЫЯВИЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ШУМОМ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Известно, что шум может вызывать раздражение, стресс, нарушение сна и когнитивной деятельности. Более того, эпидемиологические исследования выявили, что шум в окружающей среде связан с увеличением числа случаев гипертонии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта. Неэкспериментальные исследования демонстрируют, что шум в ночное время повышает уровни гормонов стресса и сосудистый оксидативный стресс, что может привести к эндотелиальной дисфункции и гипертонии. Новейшие экспериментальные исследования определили, что шум связан с окислительным стрессом, индуцированным повреждением сосудов, вызванным активацией НАДФН-оксидазы, разделением эндотелиальной синтазы оксида азота и воспалительной инфильтрацией стенок сосудов. Транскриптомный анализ аортальных тканей животных, подверженных воздействию шума, создаваемого воздушными судами, выявил изменения в экспрессии генов, ответственных за регуляцию сосудистой функции, реконструкции сосудов и клеточной гибели.

Ученые полагают, что шум связан с сосудистой дисфункцией, нарушением вегетативной регуляции и метаболическими расстройствами, что не только усиливает неблагоприятное воздействие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как диабет и гипертония, но и способствует прогрессированию атеросклероза и повышенной чувствительности к сердечно-сосудистым событиям.

Исследователи отмечают необходимость дальнейшего изучения воздействия шума на здоровье человека, в частности синергетический эффект воздействия на артериальное давление, влияние шума на циркадный ритм, а также воздействие на образ жизни (диета, стресс, физические упражнения).



НАЙДЕН НОВЫЙ СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ ПАМЯТИ

Учеными из университетов Бирмингема и Йорка обнаружен тип мозговой активности, который связан с запоминанием и обработкой информации во сне. В ходе исследования ученые обратили внимание на шпиндели сна, представляющие собой волны активности мозга, которые можно увидеть с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Их интересно, каким образом они влияют на работу памяти во сне.

Специалистами был проведен эксперимент. В ходе него участникам предлагалось запомнить связь между словами и изображениями объектов перед сном. В то время как люди дремали, им повторяли половину этих слов, чтобы запустить процесс реактивации памяти. Затем, когда респонденты просыпались, им называли слово и просили вспомнить правильные ассоциации.

Оказалось, что лучше всего запомнились картинки и сцены к словам, которые ученые повторяли участникам, когда те спали. Результаты ЭЭГ показали, что именно в этот момент возникали шпиндели сна. Бернхард Старесина из Школы психологии Бирмингемского университета отметил, что стимуляция шпинделей электродами может стать одним из способов улучшения памяти. Ученые предполагают, что их открытие поможет продлить здоровье мозга, а также поможет людям, которым тяжело дается обучение.



ВАЛЕНТИНА МАТВИЕНКО ВЫДВИНУЛА ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗАМЕНИТЬ ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ ДОБРОВОЛЬНЫМ

Спикер Совета Федерации Валентина Матвиенко отметила, что граждане жалуются на систему страховой медицины в РФ, которая оказалась неэффективной. Она предложила напрямую направлять средства на лечение граждан из федерального и регионального бюджетов, минуя фонд ОМС, а саму систему страхования сделать добровольной. Она заявила, что страховые компании являются просто промежуточными пунктами, которые перекачивают средства граждан в медицинские учреждения. При этом по ее словам, страховые компании не занимаются контролем качества оказываемых медицинских услуг. Валентина Матвиенко сказала, что необходимо сделать добровольной систему страхования для граждан, чтобы каждый решал сам, хочет он находиться в частных страховых компаниях или нет. Спикер предложила комитету Совета Федерации по социальной политике изучить этот вопрос.



УЧЕНЫЕ ВЫЯВИЛИ, ЧТО КИШЕЧНЫЕ БАКТЕРИИ МОГУТ СТАТЬ ТРИГГЕРОМ ДЛЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ученые обратили внимание на *Enterococcus gallinarum*, бактерию, которая способна спонтанно перемещаться за пределы кишечника в лимфатические узлы, печень и селезенку.

На мышиной модели с генетической предрасположенностью исследователи определили, что в тканях за пределами кишечника *E. gallinarum* инициирует выработку аутоантител и воспаление, что является признаком аутоиммунной реакции. Позже ученые подтвердили наличие данного механизма в культивируемых клетках печени здоровых людей и присутствие данной бактерии в печени у пациентов с аутоиммунным заболеванием.

В ходе дальнейших экспериментов группе ученых удалось выявить, что с помощью антибиотика и вакцины, направленных на *E. gallinarum*, можно подавить аутоиммунную реакцию на мышиной модели. Вакцинирование проводилось посредством инъекции в мышцу для того, чтобы избежать воздействия на другие бактерии, присутствующие в кишечнике. Использование обоих методов подавляет рост бактерий в тканях и снижает их воздействие на иммунную систему.

Ученые планируют продолжить исследование *E. gallinarum* и ее механизмов, однако полученные ими результаты уже дают возможность разработать новые методы лечения хронических аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, а также аутоиммунных заболеваний печени.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

- Достоверное уменьшение боли
- Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- Улучшение функции суставов
- Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



БИОТЕНОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шаралова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптомов и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РОССИЙСКИМИ БИОЛОГАМИ НАЙДЕН СПОСОБ ОСТАНОВКИ ПРОГРАММЫ САМОУНИЧТОЖЕНИЯ В КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

Биологами из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и МГУ выявлено, каким образом можно остановить программу самоуничтожения в клетках человека. Данное открытие поможет в создании лекарств от рака.

Апоптоз (самоуничтожение клетки) происходит при повреждении ДНК клетки, проникновении вирусов в ее ядро и в некоторых других ситуациях, когда это необходимо для выживания организма в целом. Многие из этих реакций запускаются не сами по себе, а в результате контакта оболочки клетки с особыми сигнальными молекулами. Благодаря этому, иммунитету удается убивать клетки, которые способны стать основой для раковых опухолей.

Российскими биологами проведено исследование работы белка FasL. Его молекул много и на оболочке клеток человека, и внутри них. Несмотря на хорошую изученность структуры FasL, ученые не знали, какие именно сигнальные молекулы заставляют его убивать клетку. Благодаря экспериментам на особой линии раковых клеток, которые были выращены в лабораториях МГУ и ИТЭБ РАН, ученые выяснили, как можно использовать FasL для «затормаживания» процесса клеточной смерти. В результате опытов было выявлено, что для работы белка FasL необходим еще один белок – кавеолин-1. Он присутствует в мембранах клеток человека и играет существенную роль в работе особых участков – кавеолов. Именно там собираются и считываются сигнальные молекулы, которые поступают из внешней среды. Кавеолин-1 играет немаловажную роль в запуске апоптоза: внутри FasL имеется своеобразное «посадочное место» для кавеолина, удаление которого отключает программу клеточного самоуничтожения. Это происходит даже при очень высоких концентрациях и того и другого белка. Стоит отметить, что данная схема работает и со многими другими белками, которые отвечают за запуск апоптоза.



НАЙДЕН СПОСОБ УМЕНЬШЕНИЯ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИИ

Иммунотерапия с использованием пептидных гидролизатов из плевела многолетнего (*Lolium perenne*) снижает сезонные симптомы аллергии и хорошо переносится пациентами.

Ученые из Германии оценили клиническую эффективность и безопасность подкожного введения кумулятивной дозы 170 мкг пептидных гидролизатов из плевела многолетнего более чем в течение трех недель среди 554 взрослых, страдающих от аллергического риноконъюнктивита. Участники были рандомизированы в две группы, первая из которых прошла курс подкожных инъекций, а вторая плацебо.

Исследователи выявили, что в первой группе показатели выраженности симптомов в период максимальных аллергических реакций и в течение всего сезона цветения значительно ниже по сравнению с группой плацебо. Также в первой группе было отмечено снижение реактивности при конъюнктивальном провокационном тесте. У участников исследования, которым проводились подкожные инъекции, в большинстве случаев наблюдались только слабые общие реакции организма в течение 30 минут. Однако три пациента с астмой (<1%) испытали серьезные системные реакции организма, в связи с чем было необходимо принять препараты неотложной терапии.

Авторы исследования полагают, что использование пептидных гидролизатов из плевела многолетнего в течение трех недель до начала сезона цветения значительно уменьшает симптомы, при этом является безопасным и хорошо переносится пациентами.



УПРАЖНЕНИЯ ДЛЯ РУК СПОСОБСТВУЮТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ХОДЬБЫ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Ученые из Канады провели работу с группой пожилых людей, которые пережили инсульт за 7 месяцев – 17 лет до начала исследования. Каждую неделю на протяжении пяти недель добровольцы участвовали в 30-минутной сессии, включающей сайкл-тренировку умеренной интенсивности с участием рук.

Тренировка рук с помощью ручного велосипеда способствует координации при ходьбе, поскольку нервы в руках активируются и адаптируются для улучшения функции спинного мозга в нижних конечностях, пострадавших в результате инсульта. Результаты исследования могут иметь огромное влияние на реабилитацию после инсульта, даже через годы после повреждения.



АМЕРИКАНСКИМИ УЧЕНЫМИ ОБНАРУЖЕНА ОПАСНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА

Американскими учеными проведено исследование, в котором приняли участие 455 добровольцев старше 18 лет, а также проанализированы архивные результаты обследования 1880 европейских близнецов и 1235 людей с афроамериканскими и испанскими корнями. В ходе исследования обнаружено, что у всех пациентов, которые принимали лекарства на основе парацетамола, наблюдалось истощение половых гормонов, эквивалентное старению организма на гормональном уровне на 35 лет.

По мнению ученых, такая клиническая картина может привести к дисфункции плаценты и нарушению половых функций. Помимо этого, прием парацетамола во время беременности может повлечь за собой возникновение проблем, связанных с развитием нервной системы эмбриона. Вместе с тем в Калифорнийском университете Сан-Диего указывают на то, что исследование проводилось методом наблюдения и демонстрирует лишь увеличение риска истощения гормонов у пациентов, принимавших препарат. Однако для того, чтобы говорить о причинно-следственной связи, необходимы дальнейшие клинические испытания, в рамках которых часть добровольцев будет принимать парацетамол, а другие плацебо.

Профессор кафедры фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. Сеченова Владимир Чубарев отметил, что в последнее время в США и ряде стран Европы парацетамол запрещен для применения в связи с наличием опасных побочных эффектов, связанных в основном с его выраженной гепатотоксичностью в больших дозах.



ВЫЯВЛЕНА ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ОБРАБОТАННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ученые из Франции провели популяционное исследование, в котором приняли участие более 100 000 человек в возрасте старше 18 лет, и выявили, что потребление ультраобработанных продуктов связано с повышенным риском злокачественных новообразований молочной железы. Потребление 3 300 различных пищевых продуктов участниками было определено с помощью многократных 24-часовых отчетов о режиме питания. Продукты были классифицированы в соответствии со степенью их обработки. Исследователи определили взаимосвязь между потреблением ультраобработанных пищевых продуктов и общим риском злокачественных новообразований (отношение рисков при увеличении пропорции ультраобработанных продуктов в рационе на 10%, 1,12) и повышенным риском злокачественных новообразований молочной железы (ОР, 1,11). После корректировки на некоторые маркеры питательной ценности продуктов (потребление липидов, натрия, углеводов и/или западный рацион питания) взаимосвязь сохранилась. Авторы исследования отмечают, что необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы определить относительный эффект различной степени обработки (пищевые добавки, пищевой состав, контактные материалы и вновь сформированные загрязняющие вещества) на данные взаимосвязи.



В РОССИИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРОВОДИТСЯ ТОЛЬКО В 3,7% СЛУЧАЕВ

В рамках проекта «Стоп-инсульт» главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России Галина Иванова рассказала, что в настоящее время в России работает около 600 сосудистых отделений в больницах. В большинстве регионов соблюдается стандарт: 30 коек для пациентов с сосудистыми нарушениями на 150 тыс. населения. Тем не менее, количество пациентов, вовремя доставленных в больницу, по-прежнему невелико.

Другой важной проблемой является не вовремя оказанная медицинская помощь при развитии сосудистой катастрофы. Галина Иванова заявила, что распознавание признаков инсульта является задачей для всего общества, а не только врачей. Необходимо, чтобы как можно больше граждан знали основные признаки инсульта, которыми являются несвязная речь, перекошенная улыбка, невозможность поднять обе руки, и, встретившись с людьми с такими признаками, незамедлительно вызвали скорую помощь.

Кроме того, пока не достаточно часто применяется тромболитическая терапия. На сегодняшний день в России процент проведения тромболитической терапии достигает 3,7%. Галина Иванова заявила, что в ближайшее время планируется достичь 5%. А в перспективе появления новых технологий и средств увеличить это количество до 40%.





Для жизни с СД 1 и 2 типа*



Туджео

инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!



Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более^{1,3}



Меньший риск гипогликемии по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл^{2,4,6}



Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина¹⁻⁵

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА^{1,7}
Инсулин гларгин 100 ЕД/мл

* Лечение сахарного диабета у взрослых.
СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.
1. Инструкция по применению Туджео SoloStar®. 2. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243. 3. Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637-643. 4. Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859-867. 5. Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 366: 319-328. 6. Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217-2225. 7. Инструкция по медицинскому применению Лантус® SoloStar®.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Туджео SoloStar®. Регистрационный номер: ЛП-000653. Торговое название препарата: Туджео SoloStar®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК. Содержит один из аналогов человеческого инсулина (аналог K12) и имеет высокую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео SoloStar® - более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакреол (м-крезол) - 2,70 мг, цинка хлорид - 0,19 мг (соответствует - 0,09 мг цинка), глицерол (85%) - 20 мг, натрия гидроксида - до pH 4,0, хлористоводородная кислота - до pH 4,0, вода для инъекций - до 1,0 мл. Показания по применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: Единицы препарата Туджео SoloStar® (инсулина гларгин 300 ЕД/мл) относятся только к препарату Туджео SoloStar® и не эквивалентны другим единицам, выражающим силу действия других аналогов инсулина. Туджео SoloStar® следует вводить подкожно в подкожно-жировую клетчатку живота, плеча или бедра 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время. При необходимости пациенты могут проводить инъекцию в течение 3 часов до или 3 часов после обычного для них времени ее проведения. С помощью шприц-ручки Туджео SoloStar® можно вводить дозы от 1 до 60 единиц на инъекцию с шагом увеличения дозы в 1 единицу. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Туджео SoloStar® должен применяться один раз в сутки в сочетании с инсулином, вводимым во время приема пищи, и требует индивидуальной коррекции дозы. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Туджео SoloStar® может применяться, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгин 0,2 ЕД/кг массы тела один раз в сутки и в последующем схема лечения корректируется индивидуально. Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и препарат Туджео SoloStar® не являются взаимозаменяемыми. Переход с инсулина гларгин 100 ЕД/мл на препарат Туджео SoloStar® может быть проведен на расчете единиц на единицу, но для достижения целевого диапазона концентрации глюкозы в плазме крови может потребоваться более высокая доза препарата Туджео SoloStar®. При переходе с применения препарата Туджео SoloStar® на инсулин гларгин 100 ЕД/мл для снижения риска развития гипогликемии доза должна быть уменьшена (приблизительно на 20 %) с последующей корректировкой дозы при необходимости. Во время перехода на препарат Туджео SoloStar® и в течение нескольких недель после него рекомендуется проведение тщательного метаболического мониторинга. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео SoloStar® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином или разводить. Препарат Туджео SoloStar® не является инсулином выбора для лечения диабетического ketoacidosis, не предназначен для внутривенного введения и не предназначен для введения с помощью инсулиновой инфузионной помпы. Во избежание возможной передачи заболеваний, передающихся через кровь, инсулиновые шприц-ручки не должны использоваться более чем одним пациентом, даже при условии замены иглы. Срок использования препарата в однократной шприц-ручке Туджео SoloStar® после первого применения - 4 недели. Противопоказания: Повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных веществ препарата. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков). С осторожностью: У беременных женщин (возможность изменения потребности в инсулине в течение беременности и после родов), пациентов пожилого возраста, пациентов с несимметричными эндокринными нарушениями (такими как гипотиреоз, недостаточность аденогипофиза и коры надпочечников), при заболеваниях, сопровождающихся расстройством диуреза, при выраженном стенозе коронарных артерий или стенозе головного мозга; при пролиферативной ретинопатии (особенно если пациентом не проводилось фотокриотерапия); при почечной недостаточности; при тяжелой почечной недостаточности. Нежелательные эффекты: Общее высветление. Очень часто: гипогликемия. Орган зрения. Редко: нарушение зрения, ретинопатия. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечение фотокриотерапией, эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию прогрессирующей потери зрения. Инфекция системы. Редко: системные аллергические реакции. Образование инфильтратов к инсулину, аллергические реакции немедленного типа на инсулин Ковин и подкожные ткани. Часто: липодистрофия (у 1-2% пациентов). Нечасто: липогипертрофия. Светло-насыщенный и соцветительный крап. Очень редко: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: реакции в месте введения (3-4%) (покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление). Редко: зудящая сыпь, отек (особенно, если интенсивная инсулинотерапия приводит к купированию ранее недостаточного метаболического контроля). Профиль безопасности для детей и подростков: Возраст 18 лет на настоящий момент не установлен. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °C до 8 °C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя. Условия отпуска: Отпускается по рецепту. Кратчайшее лицо, на нем которого выдано регистрационное удостоверение: Санofi-Авентис, Дойчланд ГмбХ, Германия.

ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

SANOFI DIABETES

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ РОЗУВАСТАТИНА И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

В данном обзоре представлена необходимость и актуальность проводимых в России мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В соответствующих последних Европейских и Американских рекомендациях подчеркивается, что основным классом, который следует использовать для улучшения прогноза, служат статины. Среди категорий умеренного и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений оправданно применение розувастатина, особенно в случае выраженной гиперхолестеринемии. Применение ацетилсалициловой кислоты, несомненно, полезно во вторичной и, что более спорно, в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Крупные клинические исследования последних лет по профилактике сердечно-сосудистых, геморрагических и онкологических осложнений позволяют рассчитывать на целесообразность сочетанного безопасного применения розувастатина и ацетилсалициловой кислоты у лиц старше 50 лет с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. Использование обоих препаратов в одной таблетке (оригинальный препарат Розулип АСА®, EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия) позволит существенно увеличить приверженность терапии к жизненно важным лекарственным средствам и существенно расширить применение розувастатина в клинической практике, а значит, дополнительно снизить заболеваемость и смертность от атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: розувастатин, ацетилсалициловая кислота, профилактика, атеросклероз.

M.V. EZHOV, MD, P.S. LAGUTA, PhD in medicine

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NEW DATA ON THE USE OF ROSUVASTATIN AND ACETYLSALICYLIC ACID FOR THE PROLONGATION OF HUMAN LIFE

This review deals with the necessary and relevant measures for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in Russia. The latest European and American guidelines emphasize that statins are the main class of drugs to be used to improve prognosis. The use of rosuvastatin is justified among the categories of moderate and high risk of developing cardiovascular complications, especially in severe hypercholesterolemia. The use of acetylsalicylic acid is undoubtedly useful for the secondary and, which is more controversial, for the primary prevention of cardiovascular diseases. Over the last few years, major clinical studies on the prevention of cardiovascular, hemorrhagic and oncological complications enable to rely on the expediency of combined, safe use of rosuvastatin and acetylsalicylic acid in individuals over 50 years of age with moderate and high cardiovascular risk. The use of both drugs in one tablet (the original drug Rosulip ASA®, EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary) will significantly increase the compliance with the vital therapy and significantly expand the use of rosuvastatin in clinical practice, which means further reduction in morbidity and mortality from atherosclerotic cardiovascular diseases.

Keywords: rosuvastatin, acetylsalicylic acid, prevention, atherosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий Россия занимает лидирующее положение по уровню сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними смертности [1]. Одним из ведущих факторов риска развития ССЗ является гиперлипидемия [2]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включившего 24 000 человек из различных регионов Российской Федерации, до 60% мужчин и женщин в российской популяции имеют гиперхолестеринемиию [3]. Диагностика и лечение гиперлипидемии с целью снижения сердечно-сосудистого риска представляются одними из актуальных задач современ-

ной кардиологии, чему посвящаются регулярные (примерно 1 раз в 5 лет) рекомендации Европейского общества кардиологов [4, 5]. Основной вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний вносят коронарный атеросклероз и связанные с ним осложнения, в первую очередь внезапная смерть и инфаркт миокарда. Вероятность наступления смертельного исхода вследствие сердечных причин в общей популяции и среди больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) сопоставима и находится в пределах 1–3% в год [6]. Это говорит о том, что основные потери, которые несет наша страна от сердечно-сосудистых причин, происходят именно среди «практически здоровых» лиц. Другими

словами, больные с доказанной ИБС составляют лишь верхушку айсберга. Атеросклероз начинает поражать сосуды в молодом возрасте. Существенного снижения темпов заболеваемости и смертности от ИБС можно добиться претворением в жизнь мер не столько вторичной, сколько первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Это значит, что больше внимания следует уделять практически здоровым лицам, выявляя у них основные факторы риска атеросклероза, такие как гиперлипидемия (ГЛП), артериальная гипертензия, сахарный диабет. Следует подчеркнуть, что каждый из этих факторов ведет себя бессимптомно, а значит и обращаемость населения, особенно активного и трудоспособного, за профилактической помощью крайне низка.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) имеет наиболее продолжительную из всех антитромботических средств историю применения. Клиническая эффективность и безопасность АСК подтверждены многочисленными контролируемыми исследованиями и метаанализами, и препарат используется в качестве стандарта антитромботической терапии. В 2002 г. были опубликованы результаты наиболее крупного метаанализа, организованного Международной группой по изучению антитромбоцитарных препаратов, охватившего 287 исследований, из которых 195 были контролируемыми и включали более чем 135000 пациентов высокого риска, а в остальных сравнивалась эффективность лечения различными антиагрегантами у 77000 больных [7]. Было показано, что назначение антиагрегантов уменьшает суммарный риск развития сосудистых осложнений приблизительно на одну четверть, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – на одну треть, нефатального инсульта – на одну четверть, сосудистой смерти – на одну шестую. При этом отмечено достоверное снижение абсолютного риска сосудистых осложнений в различных подгруппах, которое составило 36 на 1 000 у лиц, перенесших ИМ; 38 на 1 000 среди больных с острым ИМ; 36 на 1 000 у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА); 9 на 1 000 у лиц с острым инсультом; 22 на 1 000 среди пациентов со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией. Большая часть этой информации получена из исследований с применением АСК, и эффективность антитромбоцитарной терапии для каждой из категорий пациентов высокого риска была подтверждена в плацебо-контролируемых исследованиях.

Целесообразность назначения АСК при таких неотложных клинических состояниях, как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, а также при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений не вызывает сомнений. В то же время его применение у пациентов низкого и умеренного риска для первичной профилактики вызывает сомнения. Среди основных

вопросов, которые активно обсуждаются, это: кому следует назначать АСК? есть ли дополнительная польза от ее приема при коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска? насколько эта польза соотносится с риском возможных геморрагических осложнений? Как результат, имеются значимые отличия в существующих рекомендациях по применению АСК, которые предлагают разные экспертные сообщества.

В 2009 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа, организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, в котором сравнивалась эффективность назначения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [8]. Для анализа было отобрано шесть крупных контролируемых исследований по первичной профилактике (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Primary Prevention Project, Women's Health Study), включивших 95 000 пациентов низкого и среднего риска развития сосудистых осложнений. Исследований по вторичной профилактике было 16 (6 исследований у перенесших ИМ, 10 – инсульт/ТИА), и они охватывали 17 000 больных высокого риска. На фоне АСК в исследованиях по первичной профилактике отмечено значимое снижение относительного риска сосудистых осложнений на 12%. Однако в абсолютных цифрах эта разница выглядела следующим образом: 1 671 событие у принимавших АСК (0,51% в год) против 1 883 событий в группе контроля (0,57% в год). Для сравнения: в исследованиях по вторичной профилактике снижение относительного риска сосудистых осложнений на 19% ($p < 0,0001$) при применении АСК сопровождалось абсолютной разницей в 1,5% при значениях 6,7 и 8,2% соответственно.

Основной вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний вносят коронарный атеросклероз и связанные с ним осложнения, в первую очередь внезапная смерть и инфаркт миокарда

При первичной профилактике уменьшение количества основных коронарных событий (все случаи ИМ, смерть от коронарных причин, внезапная смерть) на терапии АСК достигалось прежде всего за счет снижения нефатального ИМ. В исследованиях по вторичной профилактике, помимо нефатального ИМ, назначение АСК снижало сосудистую смертность на 9% ($p = 0,06$), а общую – на 10% ($p = 0,02$). АСК достоверно снижала риск ишемического инсульта на 14% в исследованиях по первичной профилактике и на 22% – при вторичной. Кроме того, при вторичной профилактике применение АСК позволило значимо уменьшить общее число инсультов на 19%. Геморрагических инсультов на терапии АСК было несколько больше в исследованиях как по первичной, так и вторичной профилактике, однако общее их количество было невелико.

В 2011–2012 гг. были опубликованы результаты еще четырех крупных метаанализов АСК [9–12], посвященных первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, включивших, помимо шести уже упомянутых крупных контролируемых исследований, данные еще трех более поздних исследований (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial, Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial). В каждом метаанализе было показано незначительное, недостоверное снижение общей, но не сосудистой смертности: относительный риск 0,94 (0,88–1,02).

В 2012 г. в Европе и США были выпущены противоречивые рекомендации по применению АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Европейское общество кардиологов не рекомендовало прием АСК лицам с отсутствием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в связи с риском геморрагических осложнений [13]. В то же время Американское общество торакальных врачей признало целесообразным назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам ≥ 50 лет без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательства 2B) [14], отмечая, что АСК вызывала некоторое уменьшение общей смертности, вне зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска, при приеме более 10 лет. Прием АСК с целью предотвращения ИМ возможен у пациентов среднего и высокого риска, если риск его возникновения превышает вероятность желудочно-кишечных кровотечений.

Больше внимания следует уделять практически здоровым лицам, выявляя у них основные факторы риска атеросклероза, такие как гиперлипидемия, артериальная гипертония, сахарный диабет.

Среди возможных причин влияния АСК на общую смертность в последнее время рассматривается ее вероятный антинеопластический эффект. Механизм действия не совсем ясен, но предполагается ингибирование ферментов циклооксигеназы-1 и -2, а также функции тромбоцитов, которые возможно участвуют в процессах метастазирования. В большом количестве наблюдательных и рандомизированных исследований было отмечено, что снижение риска возникновения рака начинается не ранее 3 лет, а онкологической смертности – после пяти лет регулярного приема АСК. Антинеопластическое действие наблюдается только в отношении онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, толстый кишечник). Положительный эффект АСК отмечен для доз 75–325 мг/сут, прием более высоких доз не приводит к дополнительным преимуществам, но увеличивает риск побочных эффектов. Было подсчитано, что у пациентов среднего риска в возрасте от 50 до 65 лет прием АСК сопровождается снижением риска рака, ИМ и инсульта

на 7% для женщин длительностью 10 лет и на 9% – для мужчин на протяжении 15 лет, а общей смертности – на 4% на протяжении 20 лет [15]. Несмотря на полученные доказательства позитивного влияния АСК на риск колоректального и других видов рака, онкологическое сообщество считает преждевременным рекомендовать рутинный прием препарата с этой целью в популяции до получения дополнительной информации из долгосрочных исследований.

Решение о назначении АСК в целях первичной профилактики должно приниматься индивидуально, при этом следует соотнести предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии

В 2016 г. US Preventive Services Task Force провело свой анализ по оценке влияния АСК на риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний при их первичной профилактике [16].

Новый метаанализ по первичной профилактике АСК сердечно-сосудистых событий включал 11 исследований у более чем 118 000 пациентов [17]. Было подтверждено достоверное снижение нефатального ИМ в среднем на 22%. Достоверное снижение риска нефатального инсульта на 14% наблюдалось в 8 исследованиях, применявших низкую (≤ 100 мг) дозу АСК. Не было отмечено влияния АСК на сосудистую смерть, однако общая смертность достоверно снижалась: ОР 0,94 (0,89–0,99). На фоне приема АСК возрастал риск больших желудочно-кишечных кровотечений на 58%, а геморрагических инсультов – на 33%.

Для изучения влияния АСК на риск возникновения онкологических заболеваний и связанную с ними смертность было отобрано 20 исследований по первичной и вторичной профилактике, а также проанализированы данные 4 метаанализов [18]. В четырех исследованиях по первичной и вторичной профилактике ($n = 14\,033$) АСК снижала 20-летнюю смертность от рака толстого кишечника: ОР 0,67 (0,52–0,86). Снижение риска возникновения рака толстого кишечника было отмечено в трех исследованиях ($n = 47\,464$): ОР 0,6 (0,47–0,76), но этот эффект начинал проявляться через 10–19 лет после назначения АСК.

US Preventive Services Task Force рекомендует назначение низких доз АСК в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака пациентам в возрасте от 50–59 лет, чей 10-летний риск $\geq 10\%$, при отсутствии повышенного риска кровотечений, ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет и при их желании ежедневно принимать препарат на протяжении не менее 10 лет. Решение о применении низких доз АСК в целях первичной профилактики у пациентов в возрасте от 60–69 лет, чей 10-летний риск $\geq 10\%$, должно приниматься индивидуально, хотя и у них при отсутствии риска геморрагических осложнений и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет возможная

польза превышает потенциальный вред. В настоящее время недостаточно доказательств пользы приема АСК в целях первичной профилактики лицами моложе 50 и старше 70 лет [16].

Таким образом, решение о назначении АСК в целях первичной профилактики должно приниматься индивидуально, при этом следует соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии. Вероятно, у пациентов молодого или очень пожилого возраста и при низком риске сосудистых осложнений вполне достаточно коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска. Однако при среднем и высоком риске у лиц среднего возраста прием АСК может считаться вполне оправданным. Дополнительным аргументом в пользу назначения АСК являются появившиеся данные о ее позитивном влиянии на частоту возникновения рака толстого кишечника и связанную с ним смертность. Колоректальный рак занимает 3-е по частоте встречаемости место среди других случаев онкологических заболеваний в США, и возможность его профилактики очень важна. Идентификация пациентов высокого риска развития геморрагических осложнений позволит обеспечить эффективность и безопасность длительной терапии АСК.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В настоящее время с учетом данных многочисленных крупных рандомизированных исследований и их метаанализов имеются доказательства пользы снижения ХС ЛНП как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью такого класса гиполипидемических препаратов, как статины [19]. Однако одного факта назначения статинов недостаточно – необходимо проводить контроль за приверженностью лечению и достижением целевых значений липидов. Эпидемиологическое исследование DYSIS (DYSlipidemia International Study) проводилось в нескольких европейских странах, включая Россию, и было посвящено оценке эффективности контроля ГЛП у 1 586 амбулаторных пациентов, получающих статины. Важно отметить распространенность других нарушений липидного обмена: низкий уровень ХС ЛВП наблюдался у 32,3% пациентов, а повышение уровня ТГ – в 55,6% случаев [20]. Согласно критериям рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) – 2011 по ведению дислипидемии [4], показано, что частота достижения целевого уровня ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) у пациентов очень высокого риска составила 12,2%, высокого риска (<2,5 ммоль/л) – 30,3%, умеренного риска (<3,0 ммоль/л) – 53,4%. Это свидетельствует о том, что у лиц очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений вероятность достижения целевых значений ХС ЛНП в реальной клинической практике низка. Кроме того, у половины лиц умеренного риска также не удается нормализовать уровень ХС ЛНП.

Многоцентровое международное перекрестное исследование с участием 12 стран EURIKA (European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice) было посвящено вопросам первичной профилактики [21]. В России включили 604 человек (68% женщин) старше 50 лет с наличием как минимум одного фактора риска без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. ГЛП была выявлена у половины участников исследования, а сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 15,7% пациентов. Только 50% пациентов получали медикаментозную терапию по поводу ГЛП. Уровень общего холестерина (ОХС) < 5 ммоль/л был достигнут лишь в 27,6% случаев. Достижение уровня ХС ЛНП < 3 ммоль/л, наряду с ОХС < 5 ммоль/л, наблюдалось в 24,3% случаев. Для лечения ГЛП российские врачи чаще использовали аторвастатин (20,2%), симвастатин (11,8%) и розувастатин (10,9%). Остальные препараты (правастатин, ловастатин, флувастатин, фибраты и эзетимиб) применялись не чаще 1,5%. Полученные в исследовании EURIKA данные свидетельствуют о недостаточных мерах по первичной профилактике атеросклероза в России. Главным объектом воздействия являются женщины раннего пенсионного возраста, с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE, тогда как основная масса мужского трудоспособного населения в поликлиники не обращается, и у них профилактические мероприятия не проводятся. Другие проблемы первичной профилактики, по мнению врачей-участников, заключаются в перегруженности рутинной работой, дефиците финансирования и отсутствии заинтересованности [21]. Впоследствии в российском исследовании АРГО-2 в реальной клинической практике у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска лечение розувастатином назначается, как правило, в средних дозах и крайне редко – в максимальной дозе [22].

В настоящее время с учетом данных многочисленных крупных рандомизированных исследований и их метаанализов имеются доказательства пользы снижения ХС ЛНП как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью такого класса гиполипидемических препаратов, как статины

Термин «атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания» был предложен в рекомендациях по лечению гиперхолестеринемии 2013 г., подготовленных Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology – ACC) и Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association – AHA) [23]. В рамках рекомендаций выделено 4 основные группы пациентов, которые на основании данных доказательной медицины могут получить максимальную пользу от назначения статинов для профилактики развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта. Это лица: 1) с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями; 2)

с уровнем ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л; 3) с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 40–75 лет; 4) с 10-летним риском развития сердечно-сосудистых осложнений $\geq 7,5\%$ в возрасте 40–75 лет. Были предложены два режима терапии статинами для категорий высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Это режимы высокой и умеренной интенсивности.

Крупные клинические исследования и их метаанализы последних лет позволяют рассчитывать на целесообразность сочетанного безопасного применения розувастатина и ацетилсалициловой кислоты у лиц старше 50 лет с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском

Несомненно, режим высокой интенсивности возможен только при использовании двух самых мощных современных статинов – розувастатина (дозы 20 и 40 мг) и аторвастатина (40 и 80 мг). Как известно, у розувастатина в инструкции по применению значится первичная, но не вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений, тогда как аторвастатин, согласно данным различных рандомизированных клинических, может применяться как при наличии доказанного, клинически значимого атеросклероза, так и в его отсутствие. Важно подчеркнуть, что последние американские рекомендации не проводят раздела между этими препаратами в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Чуть ранее в рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению стабильной ИБС было указано, что для улучшения прогноза данной категории больных должны использоваться антиагреганты и статины [6], при этом также не оговаривается, какой из статинов следует выбирать.

Впервые положительное влияние розувастатина в дозе 20 мг/сут на сердечно-сосудистый риск (снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 44%) и прогноз (снижение общей смертности на 20%) было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) с участием 17 802 практически здоровых мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет с уровнем ХС ЛНП $< 3,4$ ммоль/л, но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка > 2 мг/л [24]. В более позднее аналогичное по дизайну исследование HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) [25] включали мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет независимо от уровня ХС ЛНП, у которых не было сердечно-сосудистых заболеваний, но имелись один и более факторов риска атеросклероза. Всего было 12 705 лиц умеренного сердечно-сосудистого риска. Прием розувастатина 10 мг/сут приводил к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 24% по сравнению с приемом плацебо без увеличения вероятности случаев нового сахарного диабета и раковых заболеваний.

В нескольких последних публикациях были представлены результаты крупнейшего метаанализа индивидуальных данных VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), включившего 32 258 пациентов в 37 рандомизированных исследованиях, в которых сравнивались липидснижающие эффекты розувастатина с эффектами аторвастатина и симvastатина. Среди этих пациентов было почти 9 000 пациентов с сахарным диабетом и более 15 000 пациентов с клинически доказанным атеросклерозом. Средний возраст всех участников составил 60 лет, 56,7% мужчин, 80% европейского происхождения, ХС ЛНП исходно – 170 мг/дл. Из всех участников 57% были отнесены к категории высокого риска [10]. Многофакторный анализ выявил предикторы достижения уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл: женский пол ($p < 0,0001$), старший возраст ($p < 0,0001$), сахарный диабет ($p < 0,0001$), отсутствие доказанного атеросклероза ($p = 0,0002$). Увеличение дозы статина не было связано с прекращением терапии вследствие развития побочных эффектов. Авторы отметили, что, несмотря на наличие резистентных форм дислипидемии, причинами недостижения целевых значений ХС ЛНП чаще являются досрочное прекращение лечения, неспособность титрации дозы [26]. В следующей части исследования был проведен анализ достижения ХС ЛНП < 70 мг/дл или его снижения на 50% среди 25 075 пациентов высокого риска в соответствии с Европейскими рекомендациями по дислипидемии – 2011 [27]. Большой процент достижения цели был получен на розувастатине 10–40 мг (43,8–79,0%), чем при равной или удвоенной дозировке аторвастатина (16,1–65,2%) или симvastатина (0–39,7%). Парные сравнения показали статистически значимые преимущества: розувастатина 10 мг перед аторвастатином 10–20 мг и симvastатином 10–20 мг; розувастатина 20 мг перед аторвастатином 20–40 мг и симvastатином 20–80 мг; розувастатина 40 мг перед аторвастатином 40–80 мг и симvastатином 40–80 мг ($p < 0,001$ во всех случаях) [27].

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РОЗУЛИПА АСА

Таким образом, крупные клинические исследования и их метаанализы последних лет по профилактике сердечно-сосудистых, геморрагических и онкологических осложнений позволяют рассчитывать на целесообразность сочетанного безопасного применения розувастатина и ацетилсалициловой кислоты у лиц старше 50 лет с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. Использование обоих препаратов в одной таблетке (оригинальный препарат Розулип АСА®, EGIS Pharmaceuticals PLC) позволит существенно увеличить приверженность терапии жизненно важными лекарственными средствами, каждое из которых способно продлить жизнь человека за счет снижения риска развития серьезных событий.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



ацетилсалициловая кислота+розувастатин

Единственная в России
комбинация розувастатина
и ацетилсалициловой
кислоты¹



⚓ Антиагрегантный и гиполипидемический эффекты в одной капсуле²

⚓ Профилактика повторного инфаркта миокарда или инсульта²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® АСА

Регистрационное удостоверение: ЛП-004546. **Торговое название препарата:** Розулип® АСА. **Международное непатентованное название:** ацетилсалициловая кислота+розувастатин. **Лекарственная форма:** капсулы с модифицированным высвобождением. **Фармакотерапевтическая группа:** Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство). **Показания к применению:** Вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, и профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Розулип® АСА показан для применения у пациентов, которые ранее получали ацетилсалициловую кислоту и розувастатин в таких же дозах. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к розувастатину, АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП; сочетание бронхальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; детский и подростковый возраст (до 18 лет); тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией. **Побочные действия:** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: имеются сообщения о случаях появления головокружения, головной боли. **Нарушения со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей.** Часто: тошнота, боли в животе, запор. **Нарушения со стороны эндокринной системы.** Часто: сахарный диабет 2-го типа. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Часто: миалгия. **Общие расстройства и нарушения в месте введения.** Часто: астеня. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.** Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией. **Код АТХ:** C10BX05. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Государственный реестр лекарственных средств (на 25.02.2018)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Розулип® АСА.

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в разных регионах России». *Российский кардиологический журнал*, 2012, 5: 6-11. / Shalnova SA, Conradi AO, Karpov YuA, Kontsevaia A.V., Deyev A.D, Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto Ye.V., Boytsov S.A. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation, participating in the study «Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia». *Russian Journal of Cardiology*, 2012, 5: 6-11.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364(9438): 937-952.
3. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*, 2016, 19(1): 15-23. / Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova T.M., Grinshtein Yu.I., Duplyakov DV, Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA., Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotary OP, Trubacheva IA, Shlyakhto EV, Boytsov SA. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*, 2016, 19(1): 15-23.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017, 3: 5-22. / Yezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Araibidze GG, Ahmedjanov NM, Bazhan NS et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the purpose of preventing and managing atherosclerosis. *Atherosclerosis i Dislipidemii*, 2017, 3: 5-22.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
7. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*, 2002, 324: 71-86.
8. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1849-60.
9. Bartolucci AA, Tendera M., Howard G. Metaanalysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am. J. Cardiol*, 2011, 107: 1796-801.
10. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am. J. Med*, 2011, 124: 621-9.
11. Berger J.S, Lala A., Krantz MJ, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized trials. *Am Heart J*, 2011, 162: 115-24.
12. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 209.
13. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635-1701.
14. Vandvik O, Lincoff AM et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence -- based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): 637-668.
15. Cuzick J, Thorat MA et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol*, 2015, 26: 47-57.
16. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2016, 164: 836-46.
17. Guirguis-Blake JM, Evans CV et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2016, 164: 804-13.
18. Chubak J, Whitlock EP et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the U.S. Preventive Services. *Ann Intern Med*, 2016, 164: 814-25.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670-81.
20. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галевич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и соавт. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(4): 70-78. / Oganov RG, Kukharchuk VV, GP Arutyunov, Galyavich AS, VS Gurevich, Duplyakov DV, et al. (on behalf of the researchers DYSIS). Continuing violations of lipid profile in patients with dyslipidemia receiving statins in clinical practice in the Russian Federation (Russian part of the study DYSIS). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012, 11(4): 70-78.
21. Бойцов С.А. (от коллектива исследователей в Российской Федерации). Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в европейских странах (по результатам исследования EURIKA). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(1): 11-16. / Boytsov S.A., on behalf of the Russian Federation Working Group. Prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular prevention quality in primary healthcare in Russia and European countries: EURIKA Study results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012, 11(1): 11-16.
22. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н., Лишута А.С. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): ч. 1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2016, 12(21): 147-153. / Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Shuraev A.Yu., Tkacheva ON, Lishuta AS. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Ration Pharmacother Cardiol*, 2016, 12(21): 147-153.
23. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*, 2014, 129: 1-45.
24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-207.
25. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, López-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E, HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2016, 374(21): 2021-31.
26. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*, 2010, 105: 69-76.
27. Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, Palmer MK, Barter PJ. Achievement of 2011 European low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals of either <70 mg/dl or ≥ 50% reduction in high-risk patients: results from VOYAGER. *Atherosclerosis*, 2013, 228: 265-9.
28. Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, Lundman P, Nicholls SJ. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22: 697-703.

А.Э. БАГРИЙ¹, д.м.н., профессор, О.А. ПРИКОЛОТА¹, к.м.н., Е.В. ЩУКИНА¹, к.м.н., М.В. ХОМЕНКО¹, к.м.н., Е.Е. КОВЫРШИНА², к.м.н.

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького Министерства здравоохранения

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение Министерства здравоохранения

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА/РЕВМАТОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Обзор посвящен основным аспектам использования анти тромботических средств у женщин в период беременности и лактации. Кратко рассматриваются причины частого развития при гестации гиперкоагуляционного состояния, что провоцирует ряд акушерских осложнений (преэклампсия и др.) и увеличивает вероятность развития таких серьезных клинических ситуаций, как тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии, тромботические/тромбоэмболические осложнения при тромбофилиях и антифосфолипидном синдроме различного генеза, а также протезах клапанов сердца. Представлены краткая характеристика групп анти тромботических препаратов и ведущие подходы к выбору анти тромботических средств у беременных и кормящих. Более подробно обсуждаются отдельные клинические ситуации, для ведения которых в ходе беременности и лактации могут применяться обсуждаемые препараты (профилактика преэклампсии, лечение тромботических и тромбоэмболических осложнений, профилактика развития последних при необходимости в постельном режиме длительностью более суток, планирование кесарева сечения и эпидуральной анестезии, а также при тромбофилиях, антифосфолипидном синдроме, протезах клапанов сердца) согласно действующим в настоящее время Рекомендациям.

Ключевые слова: анти тромботические препараты, беременность, лактация.

A.E. BAGRY, MD, Prof., O.A. PRIKOLOTA¹, PhD in medicine, E.V. SCHUKINA¹, PhD in medicine, M.V. KHOMENKO¹, PhD in medicine, E.E. KOVYRSHINA², PhD in medicine

¹ Gorky Donetsk National Medical University of the Ministry of Health

² Donetsk Regional In-Patient Medical Association of the Ministry of Health

USE OF ANTITHROMBOTIC AGENTS IN PREGNANCY AND LACTATION: FROM THE VIEWPOINT OF THE CARDIOLOGIST/RHEUMATOLOGIST (LITERATURE REVIEW)

The review focuses on the main aspects of the use of antithrombotic agents in women during pregnancy and lactation. It summarises the reasons for frequent development of gestational hypercoagulable state, which provokes some obstetric complications (preeclampsia, etc.) and increases the possibility of the occurrence of serious clinical situations such as lower extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism, thrombotic/thromboembolic complications in thrombophilia and antiphospholipid syndrome of various genesis, as well as prosthetic heart valves. It provides a brief description of antithrombotic agent groups and advanced approaches to the selection of antithrombotic agents in pregnant and lactating women. This article discusses in details individual clinical situations during which the agents under discussion may be used during pregnancy and lactation (prevention of preeclampsia, treatment of thrombotic and thromboembolic complications, prophylaxis of the latter, if patients are required to be on bed rest for more than 24 hours, planning for caesarean section and epidural anaesthesia, and in thrombophilia, antiphospholipid syndrome, prosthetic heart valves) according to the current Guidelines.

Keywords: Antithrombotic agents, pregnancy, lactation.

Рассмотрение вопросов применения различных анти тромботических препаратов во время беременности и лактации представляется весьма актуальной задачей [1–4]. Это связано с целым рядом причин. Во-первых, беременность представляет собой состояние с повышенным риском тромбообразования [3, 5], что увеличивает вероятность развития таких тромбоэмболических осложнений (ТЭО), как тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы клапанных протезов, тромботические осложнения при тромбофилиях и антифосфоли-

пидном синдроме (АФС) [1, 3, 6–9]. Во-вторых, повышенная склонность к тромбообразованию является одним из важных факторов, способствующих развитию ряда акушерских осложнений (преэклампсии и др.) [2, 10]. В-третьих, хотя адекватное применение анти тромботических препаратов в строгом соответствии с действующими в настоящее время Рекомендациями и способно существенно уменьшить вероятность тромбоз-ассоциированных осложнений беременности [3, 4], однако при этом повышается риск геморрагических осложнений как у матери (особенно в родах), так и у плода и новорожден-

ного (в т. ч. наиболее опасных – интракраниальных); необходимость постоянного учета баланса рисков тромбоза и кровотечения зачастую делает выбор лечебной тактики весьма сложной задачей [2, 4]. В-четвертых, при выборе антитромботических препаратов в ходе беременности и лактации необходимо учитывать возможность негативных эффектов лекарственных средств на плод и новорожденного, а также изменения фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов, связанные с гестацией [3, 8]. И наконец, в-пятых, информированность специалистов по обсуждаемой проблеме зачастую остается недостаточной в силу как ее мультидисциплинарного характера, так и из-за недостаточной освещенности в литературных источниках, доступных практикующим врачам [4, 11, 12].

Целью настоящей работы явилось рассмотрение основных аспектов использования антитромботических средств у этих особенно уязвимых категорий больных – беременных и кормящих. Кратко представлены причины гиперкоагуляционного состояния при гестации; анализируются общие подходы к выбору антитромботических средств у беременных и кормящих; более подробно обсуждаются отдельные клинические ситуации, для профилактики и лечения которых в ходе беременности могут применяться эти препараты (преэклампсия; тромбофилии и АФС; ТГВ/ТЭЛА; ТЭО при протезах клапанов сердца).

БЕРЕМЕННОСТЬ – ПРОТРОМБОТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Развитие беременности ассоциировано с формированием повышенной способности к тромбообразованию [2, 3, 13]. Это связано, во-первых, с физиологическим увеличением продукции целого ряда факторов коагуляционного каскада (VII, VIII, X, Виллебранда, фибриногена, протеина S), что рассматривается как компенсаторный механизм, снижающий риск кровоточивости в родах; и, во-вторых, с присущим поздним срокам гестации венозным стазом. В комплексе это приводит к достаточно значимому увеличению вероятности развития ТЭО. Так, риск развития ТГВ/ТЭЛА во время гестации примерно в 5 (!) раз выше, чем в популяции сравнимых по возрасту небеременных женщин [2, 3]. Риск ТЭО нарастает к поздним срокам гестации и родам: для ТГВ/ТЭЛА и АФС он является наиболее высоким именно в этом периоде [3]. В то же время для женщин с механическими протезами клапанов сердца риск развития ТЭО (в первую очередь тромбирования протеза!) является наибольшим в 1 триместре гестации (т. к. именно в этом сроке пациенткам обычно заменяют варфарин на низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ), причем часто делают это некорректно, что создает предпосылки для формирования опасной гипокоагуляции и повышения тромботического риска) [2]. После родоразрешения присущая беременности гиперкоагуляция постепенно уменьшается и спустя 4–6 недель обычно нивелируется [2].

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Общие подходы к выбору антитромботических препаратов при беременности и лактации представлены в таблице 1.

Таблица 1. Выбор антитромботических препаратов при беременности и лактации (адаптировано из [2, 3, 8])

Препараты	При беременности	При лактации
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	Да	Да
Нефракционированный гепарин (НФГ)	Да	Да
Низкомолекулярный гепарин (НМГ)	Да	Да
Фондапаринукс	Нет	Нет
Варфарин	Нет	Да
Новые пероральные антикоагулянты (НПОАК)	Нет	Нет

Наиболее безопасным среди антитромботических препаратов в любые сроки беременности и при лактации является *ацетилсалициловая кислота* (АСК), применяемая обычно в дозах 75–100 мг/сут [2, 4]. Данные об использовании при гестации клопидогрела крайне малочисленны и ограничиваются информацией о том, что его использовали в дозе 75 мг/сут и отменяли за 7 дней до родоразрешения; официально применение этого препарата у беременных и кормящих не рекомендовано [14].

Среди антикоагулянтов у беременных и кормящих находят применение НМГ (разрешены *эноксапарин*, *дальтепарин*, *тинзапарин*) и НФГ [2, 4, 15, 16]. Эти препараты не проходят через плаценту и не поступают в грудное молоко. Более удобным является использование НМГ [3, 15]. Подбор их дозировок при гестации обычно осуществляют с учетом массы тела женщины до наступления беременности [3, 17]. При выборе дозировок НМГ в сложных случаях с особенно высоким риском тромбообразования (АФС с рецидивирующими тромбозами, механические протезы клапанов и др.) в западных странах рекомендуется периодическая оценка уровней антиХа-фактора в плазме крови (как пиковых, так и в периоде «корыта» – «trough», т. е. при наименьшей концентрации) [3, 18]; это мотивируют разноплановыми изменениями фармакодинамики НМГ во время гестации, которые затрудняет корректный подбор гипокоагуляционного режима.

Фондапаринукс проходит через плаценту и проникает в грудное молоко; применение его при гестации не рекомендуют [2, 3, 17, 19] и считают возможным лишь в исключительных случаях развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (на фоне применения НФГ/НМГ), если продолжение приема антикоагулянтов необходимо. Лактацию при его использовании прерывают.

Применение *варфарина* при гестации не разрешено из-за риска развития эмбриопатий (нарушения развития

хрящей носа, глаза, центральной нервной системы и др.) [3, 4, 20]. Его использование эксперты США [5, 31], Европы [8] и ряд других авторов [2] считают возможным только в исключительных случаях крайне высокого тромботического риска у матери (например, при рецидивировании тромбозов на фоне АФС, а также при механических протезах клапанов) и лишь в дозе ≤ 5 мг/сут (если на фоне приема этой дозы обеспечивается адекватный контроль международного нормализующего отношения – МНО). Варфарин не проникает в грудное молоко; ввиду этого его применение у кормящих возможно [2, 5].

Новые пероральные антикоагулянты (НПОАК – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, дабигатран) проходят через плаценту. К 2017 г. в мировой литературе опубликовано уже около 170 случаев приема этих препаратов во время беременности без явных негативных эффектов на мать и плод [2, 21]. Однако официального разрешения применения при беременности и лактации ни один из этих препаратов пока не имеет [2, 3, 17, 22, 23].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, ПРИ КОТОРЫХ В ХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИМЕНЯЮТСЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Профилактика преэклампсии (ПЭ)

Гиперкоагуляция рассматривается как один из весо- мых факторов, способствующих развитию ПЭ [10]. Вопрос о пользе антитромботических препаратов для профилак- тики ПЭ достаточно длительное время оставался предме- том дискуссий. В настоящее время общепринятая точка зрения, представленная в авторитетных мировых Рекомен- дациях [2, 10], предусматривает целесообразность исполь- зования небольших доз АСК (75 мг/сут) у женщин с повы- шенным риском ПЭ. К этой категории пациенток относят лиц с ПЭ или преждевременными родами в анамнезе, женщин с сахарным диабетом, артериальной гипертензи- ей, хронической болезнью почек, системными заболева- ниями соединительной ткани, с многоплодной беремен- ностью и др. Полагают, что использование АСК у таких лиц способно умеренно (но статистически значимо) умень-

шать вероятность развития ПЭ [10]. Прием АСК в этих слу- чаях рекомендуют начать в сроки до 20 недель (а лучше – до 12 недель) гестации и продолжать в течение всей бере- менности [10]. В случае устойчивого повышения артери- ального давления (АД) до значений $> 150/90$ мм рт. ст., несмотря на прием антигипертензивных препаратов, АСК рекомендуют отменить [2].

В настоящее время общепринятая точка зрения, представленная в авторитетных мировых Рекомендациях, предусматривает целесо- образность использования небольших доз АСК (75 мг/сут) у женщин с повышенным риском ПЭ

Профилактика и лечение ТГВ/ТЭЛА

Здесь мы рассмотрим несколько возможных ситуаций:

1) *Постельный режим*. С учетом повышенного риска ТГВ/ТЭЛА, во всех случаях, когда беременной требуется соблюдение постельного режима длительностью > 1 дня, необходимо предусмотреть профилактику ТЭО [2, 3]. Такая профилактика может быть представлена различными вари- антами, включая (1) профилактические дозы НМГ, (2) анти- эмболические эластические чулки или (3) интермиттирую- щую пневмокомпрессию голеней и бедер [3]. Длительность тромбопрофилактики – все время постельного режима, а в случаях, когда у женщины имеются дополнительные факто- ры тромботического риска, – и более длительный период. НМГ рекомендуют отменять за 24 ч до родоразрешения и возобновлять спустя 12–24 ч после него (при устойчивом гемостазе). При планировании эпидуральной анестезии эксперты считают необходимым отменять НМГ не менее чем за 6 ч до процедуры, а возобновлять не ранее чем через 6–12 ч после удаления спинального катетера [2].

2) *Кесарево сечение* при отсутствии каких-либо дополни- тельных факторов риска ТЭО не требует проведения рутин- ной тромбопрофилактики (если предусмотрена ранняя мобилизация женщины) [3]. Если пациентка, которой прово- дится кесарево сечение, имеет дополнительные факторы риска ТЭО, то ей обычно требуется такая профилактика (НМГ, эластические чулки, интермиттирующая пневмоком-

Таблица 2. Профилактика ТГВ/ТЭЛА при беременности и после родоразрешения у женщин, ранее имевших подобные эпизоды (адаптировано из [2, 3, 24])

Клиническая ситуация	До родоразрешения	После родоразрешения
В анамнезе был 1 эпизод ТГВ/ТЭЛА:		
Имевшийся эпизод ТГВ/ТЭЛА был связан с беременностью, приемом эстрогенов или не был четко связан с каким-либо провоцирующим фактором	Профилактическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ
Имевшийся эпизод ТГВ/ТЭЛА был связан с другими провоцирующими факторами, но не с беременностью или приемом эстрогенов	Наблюдение	Терапевтическая доза НМГ
В анамнезе было ≥ 2 эпизодов ТГВ/ТЭЛА:		
Эпизоды ТГВ/ТЭЛА ранее развивались, несмотря на прием антикоагулянта	Терапевтическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ
Эпизоды ТГВ/ТЭЛА ранее развивались без приема антикоагулянта	Профилактическая или терапевтическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ

прессия голени/бедер) длительностью до 2 недель (а при особенно высоком риске – и до 6 недель) после родов [2, 3].

3) **Профилактика ТГВ/ТЭЛА у женщин, имевших подобные эпизоды ранее – до беременности (табл. 2, 3).** В основе тактики ведения таких больных обычно лежит длительное применение НМГ [2, 11]. Особенности использования НМГ зависят от того, какое количество эпизодов ТГВ/ТЭЛА имелось ранее, а также от провоцирующих эти эпизоды факторов и от того, развивались ли эти эпизоды на фоне полноценной тромбопрофилактики [3].

4) **Профилактика ТГВ/ТЭЛА у женщин с тромбофилией (табл. 4).** Понятием «тромбофилия» обозначают группу состояний, при которых имеются врожденные или приобретенные изменения свертывающей системы, повышающие риск тромбообразования [3]. Подобные изменения могут выявляться примерно у 50% лиц, перенесших эпизоды ТГВ/ТЭЛА (особенно неоднократные). Тромбофилии часто выявляются также у женщин с различными осложнениями беременности (спонтанные аборт, мертворождения, тяжелая ПЭ и др.) [2]. Поиск возможных причин тромбофилии (в особенности оценка уровней антифосфолипидных антител, протеина С, протеина S, фактора V Leiden, мутаций протромбина, общая оценка состояния свертывающей системы) показан женщинам, имевшим повторные эпизоды потери плода (спонтанные аборт, мертворождения) [3].

5) **Профилактика ТЭО у женщин с наличием в сыворотке крови антител к фосфолипидам (АтФЛ), а также с АФС** заслуживает отдельного рассмотрения. Напомним, что наличие в крови АтФЛ (включая антитела к кардиолипину,

к β_2 -гликопротеину (как IgG, так и IgM), волчаночный антикоагулянт) ассоциировано с повышением риска венозных и артериальных тромбозов, повторного прерывания беременности, неврологических осложнений [9, 12, 25, 26]. Сочетание АтФЛ с перечисленными клиническими особенностями обозначается термином «АФС» [2, 12, 27]. Примерно у 1% лиц с АФС имеют место тяжелые жизнеопасные проявления, что принято определять как «катастрофический АФС» [9, 28]. Тактика ведения женщин с АтФЛ/АФС при гестации регламентируется рядом авторитетных отечественных и международных Рекомендаций [2, 6, 7, 9, 12, 26, 27], где, в частности, предусмотрены:

- а) скрининг на АтФЛ до беременности и в ходе гестации (1 раз в 3–4 месяца);
- б) при наличии у женщины АтФЛ (без клинических проявлений АФС) – в течение всей беременности рекомендован прием АСК (75 мг/сут);
- в) в случае выявления АтФЛ (без клинических проявлений АФС) у женщины с диагностированным системным заболеванием соединительной ткани (особенно с системной красной волчанкой) к АСК (75 мг/сут) целесообразно добавить гидроксихлорохин (200–400 мг/сут), а возможно, и преднизолон (обычно 5–10 мг/сут) в зависимости от клинической ситуации;
- г) если у беременной с АтФЛ ранее явных тромботических осложнений не было, но имели место прерывания беременности (потери плода), то используется сочетание приема АСК (75 мг/сут) + профилактической дозы НМГ + (возможно) гидроксихлорохина (200–400 мг/сут) + (возможно) преднизолона (5–10 мг/сут);

Таблица 3. Профилактические и терапевтические дозы НМГ при гестации в случае подбора дозы по массе тела до беременности* (адаптировано из [2, 3])

Выбор дозы	Эноксапарин	Дальтепарин	Тинзапарин
Профилактическая доза (для массы тела 50–90 кг)	По 40 мг 2 раза в сутки	По 5 000 ед 2 раза в сутки	По 4 500 ед 2 раза в сутки
Промежуточная доза	≈ По 0,75 мг/кг 2 р/сут	По 70 ед/кг 2 р/сут	По 70 ед/кг 2 р/сут
Терапевтическая доза	По 1 мг/кг 2 р/сут	По 90 ед/кг 2 р/сут	По 90 ед/кг 2 р/сут

Примечание: * – в сложных случаях (например, рецидивирующие тромбозы при АФС) предпочтителен подбор дозы НМГ по уровням антиХа в крови [18].

Таблица 4. Профилактика ТГВ/ТЭЛА при беременности и после родоразрешения у женщин с тромбофилиями (адаптировано из [2, 3])

Клиническая ситуация	До родоразрешения	После родоразрешения
Тромбофилии с высоким риском тромбообразования (дефицит антитромбина, гомозигота по G20210A, V Leiden):		
Ранее эпизодов ТГВ/ТЭЛА не было	Профилактическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ
Ранее были эпизоды ТГВ/ТЭЛА	Профилактическая или терапевтическая доза НМГ	Терапевтическая доза НМГ
Тромбофилии с умеренным риском тромбообразования (дефицит протеина С или S, гетерозигота по G20210A, V Leiden):		
Ранее эпизодов ТГВ/ТЭЛА не было	Наблюдение	Наблюдение или профилактическая доза НМГ*
Ранее были эпизоды ТГВ/ТЭЛА	Наблюдение или профилактическая доза НМГ	Профилактическая или терапевтическая доза НМГ

Примечание: * – если есть дополнительные факторы риска тромбообразования.

- д) при сочетании АтФЛ с имевшимися в анамнезе тромбозами рекомендуется сочетание приема АСК + терапевтической дозы НМГ + (возможно) гидроксихлорохина и/или преднизолона в вышеуказанных дозах;
- е) применение НМГ, указанное в пп. г) и д), целесообразно начать с зачатием и продолжать в течение всей беременности; после родов возможен перевод на варфарин, который продолжать не менее 6–12 недель (если не было тромбозов) или неопределенно долго (если они были);
- ж) если женщина принимала до беременности варфарин, его рекомендуется заменить на НМГ. Обычно при гестации у пациенток с АФС варфарин не применяют. В то же время ряд авторитетных международных экспертов полагает, что в отдельных, строго обоснованных случаях с очень высоким риском тромбообразования применение варфарина возможно (например, при множественных эпизодах тромбозов ранее, несмотря на прием антикоагулянтов). В таких выходящих за стандартные рамки случаях прием варфарина желательно ограничивать 15–34 неделями беременности с поддержанием международного нормализующего соотношения в пределах 2,5–3,5. Считают также обязательным обсуждение с женщиной (и ее родственниками) баланса рисков тромбозов (с одной стороны) и кровотечений и фетотоксичности варфарина (с другой стороны); и неременное подписание пациенткой информированного согласия;
- з) в случаях «катастрофического АФС» в дополнение к АСК и терапевтическим дозам НМГ могут использоваться такие активные лечебные подходы, как пульс-терапия метилпреднизолоном, плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина.

б) Лечение эпизода ТГВ/ТЭЛА. В случае развития такого эпизода в ходе гестации необходимо быстрое начало использования НМГ в терапевтической дозе [2, 3, 29]. После перенесенного во время беременности эпизода ТГВ/ТЭЛА длительность применения НМГ не должна быть менее 3 месяцев (в т.ч. не менее 6 недель после родов) [3]. После родов возможен перевод на варфарин (при этом лактация возможна) или на НПОАК (в этом случае лактацию прекращают). Суммарная длительность антикоагулянтной терапии может быть и более 3 месяцев (до 6, 12–24 месяцев или даже неопределенно долго) в следующих случаях [2, 3, 30]:

- если ранее уже был эпизод ТГВ/ТЭЛА, не имевший связи с какими-либо явными факторами риска;
- если ранее уже был эпизод ТГВ/ТЭЛА, спровоцированный беременностью или приемом эстрогенов;
- если ранее уже были несколько эпизодов ТГВ/ТЭЛА.

Профилактика ТЭО у женщин с биопротезом клапана сердца

Такие лица имеют умеренно повышенный риск тромбообразования; современные рекомендации обычно предусматривают в этих случаях длительное использование АСК (100 мг/сут). Эта же рекомендация распространяется и на беременных [8]. Дополнительные антикоагулянты при этом не требуются [2, 31].

Таблица 5. Основные подходы к выбору тактики применения антитромботической терапии при беременности и лактации [2, 3, 8, 18, 33]

Риск тромбозов при беременности повышен в 5 раз!

При беременности можно применять: АСК (75–100 мг/сут); НМГ (эноксапарин, дальтепарин, тинзапарин). Не рекомендованы: варфарин (кроме исключительных случаев – см. текст), фондапаринукс (кроме случаев гепарин-индуцированной тромбоцитопении), НПОАК (недостаточно изучены)

Варианты применения антитромботиков при беременности:

Повышенный риск развития ПЭ	АСК 75 мг/сут, начиная с 12–20 недели
Постельный режим > 1 дня	НМГ /эластические чулки
Тромбофилии	НМГ (профилактическая или лечебная доза)
АтФЛ	АСК (75 мг/сут), возможно гидроксихлорохин (200–400 мг/сут)
АФС	АСК (75 мг/сут) + НМГ + (возможно) гидроксихлорохин (200–400 мг/сут) + (возможно) преднизолон (5–10 мг/сут)
ТГВ / ТЭЛА	НМГ ≥ 3 мес
Биопротез клапана сердца	АСК 100 мг/сут
Механический протез клапана	• Замена варфарина на НМГ • Варфарин ≤ 5 мг/сут (II–III триместры, прекратить за 3–4 дня до родов)

При лактации можно применять: АСК (75–100 мг/сут), НМГ (те же!), варфарин

Не рекомендованы при лактации: фондапаринукс, НПОАК

Профилактика ТЭО у лиц с механическим протезом клапана сердца

Эта группа пациенток является одной из наиболее сложных среди рассматриваемых в настоящей статье. Лица с механическими протезами клапанов (особенно шаровыми/дисковыми и при их митральной локализации) имеют постоянно высокий уровень риска развития ТЭО (в т.ч. тромбоза протеза), что требует неопределенно долгого приема антагониста витамина К (обычно варфарина), нередко в сочетании с АСК [1, 2, 5, 8, 31]. Императивный характер рекомендации постоянного приема антикоагулянтов у этих больных мотивируется высоким риском развития жизнеопасных осложнений (так, например, летальность при тромбозе механического протеза достигает 20%) [2]. У беременных с механическими протезами клапанов сердца особая сложность выбора адекватной антитромботической терапии определяется следующими основными факторами [1, 2, 5, 8, 31, 32]:

- высоким риском осложнений при тромбозе протеза;
- двойственностью позиции варфарина: (1) он является в этих случаях наилучшей защитой от ТЭО у матери, в то же время (2) на фоне приема варфарина увеличивается риск осложнений у плода и кровотечений в родах;
- недостаточной во многих случаях эффективностью длительной терапии НМГ для профилактики ТЭО именно у этой категории больных.

С учетом приведенной выше информации о менее высокой опасности для плода доз варфарина ≤ 5 мг/сут

весьма важной представляется позиция европейских и североамериканских экспертов, предусматривающая два основных варианта тактики антикоагулянтной терапии у таких больных [2, 8, 16, 33]:

■ «С учетом отсутствия приемлемых альтернатив варфарин при беременности может быть применен в дозах ≤ 5 мг/сут (если эта доза обеспечивает поддержание необходимого уровня международного нормализующего отношения, обычно 2,0–3,0)... В этих дозах риск токсичности для плода ниже...» Эксперты США полагают целесообразным к варфарину у этих пациенток добавлять АСК (80 мг/сут) [5], европейские эксперты считают достаточным прием только варфарина (без АСК) [8].

Авторы обновленных в 2017 г. Рекомендаций указывают также, что «женщинам детородного возраста, которым предстоит протезирование клапана, целесообразно выбрать биопротез. Уместно также проведение теста с варфарином: если для удержания целевого МНО будет требоваться доза > 5 мг/сут, то предпочтительно выбрать биопротез, но не механический протез»

■ «Если для поддержания адекватной гипокоагуляции требуется использование дозы варфарина > 5 мг/сут, то необходима его замена (особенно в I триместре – критическом периоде органогенеза, а также за несколько дней до пред-

полагаемого родоразрешения) на НМГ (терапевтическая доза) или нефракционированный гепарин (с внутривенным, а не подкожным введением!, под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, при его удлинении примерно в 2 раза по сравнению с исходным)».

Авторы обновленных в 2017 г. Рекомендаций [8, 33] указывают также, что «женщинам детородного возраста, которым предстоит протезирование клапана, целесообразно выбирать биопротез. Уместно также проведение теста с варфарином: если для удержания целевого МНО будет требоваться доза > 5 мг/сут, то предпочтительно выбрать биопротез, но не механический протез».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует еще раз отметить многогранность обсуждаемой проблемы, необходимость постоянного динамического учета баланса риска кровотечений, тромбозов и негативных эффектов на плод. Важно, что по целому ряду ситуаций, когда может потребоваться применение антитромботической терапии при беременности и лактации, мы располагаем либо положениями авторитетных Рекомендаций, либо мнением серьезных экспертов: на них должен основываться практикующий специалист при выработке индивидуальной лечебной тактики у таких пациенток (табл. 5).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

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

www.remedium.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Стрюк Р.И. Антикоагулянтная терапия у беременных с механическими протезами клапанов сердца. *Медицинский алфавит*, 2013, 1(4): 16-20./ Stryuk RI. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prostheses of the heart valves. *Meditsinsky Alfavit*, 2013, 1(4): 16-20
- Alshawabkeh L, Economy KE, Valente AM. Anticoagulation during pregnancy. Evolving Strategies with a focus on mechanical valves. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16): 1804-1813.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9thed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): e691S-e736S.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 2011, 32(24): 3147-3197.
- De Santo LS, Romano G, Della Corte A, D'Oria V, Nappi G, Giordano S et al. Mechanical aortic valve replacement in young women planning on pregnancy: maternal and fetal outcomes under low oral anticoagulation, a pilot observational study on a comprehensive pre-operative counseling protocol. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(12): 1110-1115.
- Трофимов Е.А., Трофимова А.С. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии. *ПМЖ*, 2016, 15: 1032-1036./ Trofimov EA, Trofimova AS. Antiphospholipid syndrome: the progress of a disease in pregnant women and treatment options. *PMJ*, 2016, 15: 1032-1036
- Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(1): 56-71./ Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, 52 (1): 56-71
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease/ The Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017, 38(36): 2739-2791.
- Dhir V, Pinto B. Antiphospholipid syndrome. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci*, 2014, 19: 19-27.
- Clinical Practice Guideline: The diagnosis and management of severe pre-eclampsia and eclampsia/ Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and the Strategy and Programmes Division, Health Service Executive. Dublin, 2016, 22 p.
- Профилактика венозных тромбозов и осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (Протокол) (письмо МЗ РФ от 27.05.2014 № 15-4/10/2-3792), Москва, 2014, 32 с./ Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations (Protocol) (Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-3792 of May 27, 2014), Moscow, 2014, 32 p.
- Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(1): 133-148.
- Чайка В.К. Основы репродуктивной медицины: практическое руководство. Донецк: ЧП Лавис, 2011. 896 с./ Chaika VK. Fundamentals of reproductive medicine: a practical guide. Donetsk: PE Lavis, 2011. 896 p.
- De Santis M, De Luca C, Mappa I, Cesari E, Mazza A, Quattrocchi T et al. Clopidogrel treatment during pregnancy: a case report and a review of literature. *Intern Med*, 2011, 50(16): 1769-1773.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозомболические осложнения во время беременности и низкомолекулярный гепарин. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*, 2009, 1: 30-43./ Makatsariya AD, Bitsadze VO, Akinshina SV. Thromboembolic complications during pregnancy and low molecular weight heparin. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 1: 30-43
- Saeed CR, Frank JB, Pravin M, Aziz RH, Sera-sheini M, Dominique TG. A prospective trial showing the safety of adjusted-dose enoxaparin for thromboprophylaxis of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(4): 313-319.
- Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation*, 2015, 132:1354-1364.
- Goland S, Schwartzberg S, Fan J, Kozak N, Khatri N, Elkayam U. Monitoring of anti-Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving low-molecular-weight heparin: peak or trough levels? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(5): 451-456.
- Nagler M, Haslauer M, Willemin WA. Fondaparinux – data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res*, 2012, 129(4): 407-417.
- Вавилова Т.В. Антикоагулянты в клинической практике. Место антагонистов витамина К на фоне новых оральных антикоагулянтов. *Медицинский совет*, 2015, 12: 44-47./ Vavilova TV. Anticoagulants in clinical practice. Place of antagonists of vitamin K on the background of new oral anticoagulants. *Meditsinskiy Sovet*, 2015, 12: 44-47
- Hoeltzenbein M, Beck E, Meixner K, Schaefer C, Kreutz R. Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(2): 117-126.
- Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(2): 219-226./ Satybaldieva MA, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 54(2): 219-226.
- Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *USA Federal Register*, 2014, 79(233): 72063-72103.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология (приложение)*, 2015, 9(2): 52 с./ Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya (annex)*, 2015, 9(2): 52 p.
- Середавкина Н.В., Решетняк Т.М. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(1): 115-121./ Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The 19th European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Short review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2014, 52 (1): 115-121
- Gomes-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmunity*, 2014, 48-49: 21-25.
- Myers B, Pavord S. Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 13: 15-21.
- Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стулѣва Н.С. Катастрофическая форма антифосфолипидного синдрома во время беременности. *Акушерство и гинекология*, 2017, 7, 155-160./ Khizroeva DKh, Bitsadze VO, Makatsaria AD, Stulyova NS. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2017, 7, 155-160.
- Турлупова Т.И., Артеменко К.В., Геляхова З.А. Некоторые вопросы ведения беременности при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. *Фундаментальные исследования*, 2008, 1: 40-44./ Turlupova TI, Artemenko KV, Gelyakhova ZA. Some issues of management of pregnancy in deep vein thrombosis of the lower extremities. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2008, 1: 40-44
- Tepper NK, Boulet SL, Whiteman M.K, Monsour M, Marchbanks PA, Hooper WC et al. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(5): 987-996.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Guyton RA et al. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiology and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 57-185.
- Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team. *Circulation*, 2015, 132(2): 132-142.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИНСОМНИИ

Фармакотерапия инсомнии является неотъемлемой частью лечения этого клинического синдрома. Спектр препаратов, используемых при нарушениях сна, весьма обширен, причем не все они относятся к «истинным» снотворным средствам, а нередко являются представителями различных классов психотропных средств. Современные снотворные препараты при соблюдении необходимых правил позволяют получить необходимое снотворное действие, не сопровождающееся негативными изменениями структуры сна и качества последующего бодрствования. Результаты отечественных и зарубежных исследований, рекомендации ведущих профессиональных сообществ (Российского общества сомнологов – 2016; European Sleep Research Society – 2017; American Academy of Sleep Medicine – 2017; American College of Physicians – 2016) позволяют утверждать, что нормализация сна при инсомнии, в т. ч. с использованием фармакотерапии, нейтрализует ее негативное воздействие, повышает адаптивные возможности человека и способствует предотвращению развития хронических нарушений сна с их серьезными неблагоприятными последствиями.

Ключевые слова: инсомния, когнитивно-поведенческая терапия, фармакотерапия, снотворные средства, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, агонисты мелатониновых рецепторов, антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов, доксиламин.

S.V. OKOVITYI, MD, Prof., I.A. TITOVICH

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia

PHARMACOTHERAPY TREATMENT PRINCIPLES FOR INSOMNIA

Pharmacotherapy of insomnia is an integral part of the treatment of this clinical syndrome. The range of drugs used for the treatment of sleep disorders is quite extensive, and not all of them are “true” sleeping pills. Such pills often belong to the various classes of psychotropic medications. Advanced sleeping pills taken in compliance with the necessary rules provide the necessary sleeping effect without accompanied negative changes in the sleep structure and the quality of the subsequent waking. The domestic and foreign studies, the leading professional community guidelines (the Russian Society of Somanologists – 2016, the European Sleep Research Society – 2017, the American Academy of Sleep Medicine – 2017, the American College of Physicians – 2016) show that normalization of sleep in patients with insomnia by various methods, including pharmacotherapy, neutralizes its negative effects, improves the adaptive capacity of the individual and prevents the chronic sleep disorders with severe adverse effects.

Keywords: insomnia, cognitive-behavioral therapy, pharmacotherapy, sleeping agents, benzodiazepine receptor agonists, melatonin receptor agonists, H_1 -histamine receptor antagonists, doxylamine.

Многочисленные исследования, проводимые в разных странах, свидетельствуют о неуклонном возрастании доли людей, страдающих расстройствами сна. Среди разнообразных вариантов нарушений сна, безусловно, лидирует инсомния (бессонница), распространенность которой в популяции оценивается в 9–15% [1]. Помимо собственно разрушающего воздействия на состояние здоровья человека, инсомния оказывает значительное негативное влияние на общественно-экономическую сторону жизни человека [2].

Согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра, опубликованной в 2014 г., инсомния определяется как синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточных условий и количества времени для сна, и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности [3].

В МКРС-3 выделяют три клинические формы инсомнии (табл. 1).

Несмотря на значительные достижения в понимании нейробиологии сна и бодрствования, лечение инсомнии остается сложной проблемой. Около 40% пациентов с хронической инсомнией не достигают стойкой ремиссии

симптомов [4]. Более того, нередко инсомния имеет черты коморбидного заболевания, развивающегося на фоне психических проблем (депрессивные и биполярные, тревожные и панические расстройства, нарушения после психотравмы, шизофрения), соматических заболеваний (диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, ВИЧ-инфекция, опухоли, ревматические заболевания, хроническая боль, синдром обструктивного апноэ), неврологических поражений (нейродегенеративные заболевания и последствия травм, фатальная семейная инсомния, цереброваскулярные заболевания, синдром беспокойных ног, множественный склероз), воздействия рекреационных агентов (кофеин, алкоголь, никотин, марихуана, опиаты, кокаин, амфетамины) [5]. Особую группу составляют инсомнические расстройства, возникающие на фоне приема лекарственных препаратов. Они не всегда связаны с их прямым активизирующим действием на ЦНС, но вызываемые ими эффекты могут так или иначе нарушать сон. Наиболее часто в качестве «виновников» обсуждаются [6]:

- Психостимуляторы (кофеин).
- Ноотропы (пирацетам, фонтурацетам, пиритинол).
- Стимулирующие антидепрессанты (моклобемид, имипрамин, препараты зверобоя и др.).

Таблица 1. Клинические формы инсомнии

Тип инсомнии	Длительность	Наиболее частые причины
Острая (адаптационная) инсомния	3 эпизода нарушения сна в течение 1 недели	Эмоционально-стрессовые факторы Десинхроноз Чрезвычайные факторы Реакция на соматическое заболевание Положительные эмоциональные факторы
	Нарушения сна до 3 месяцев	Расстройства адаптации Реакция горя Хронические соматические заболевания Хроническая боль
Хроническая инсомния	Нарушения сна более 3 месяцев подряд	Пожилкой возраст Коморбидные расстройства Психические расстройства Лекарственные препараты и алкоголь Идиопатическая инсомния
Инсомния неуточненная (временный диагноз)	-	-

- Активирующие антипсихотики (сульпирид, флупентиксол и др.).
- Гормональные препараты (глюкокортикоиды), антиаритмические средства (фенитоин), витамины (высокие дозы аскорбиновой кислоты), высокие дозы янтарной кислоты и др.
- Антигипертензивные препараты (альфа- и бета-адреноблокаторы).
- Респираторные препараты (теофиллин, сальбутамол).
- Деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилэфрин).
- Диуретики.

В настоящее время методом выбора в лечении инсомнии является применение методик когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), включающей в себя рекомендации по гигиене сна, ограничения внешней стимуляции, терапию ограничением сна и отдыха и познавательные (когнитивные) методики [3]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что КПТ, особенно при хронической инсомнии, равна по эффекту фармакотерапии.

Фармакотерапия может применяться в качестве поддерживающего компонента когнитивно-поведенческого подхода (чаще при хронической инсомнии) или в качестве монотерапии (обычно при острой инсомнии) [2].

Требования к идеальному снотворному средству были сформулированы достаточно давно. Однако до настоящего времени не создано препарата, полностью им отвечающего (табл. 2) [7].

Спектр препаратов, используемых при нарушениях сна, весьма обширен, причем не все они относятся к «истинным» снотворным средствам, а нередко являются представителями различных классов психотропных средств (табл. 3).

Основные принципы применения снотворных препаратов были достаточно полно освещены в обзоре Левина Я.И. и соавт., 2003 [8]:

Преимущество следует отдавать использованию препаратов с линейной фармакокинетикой, коротким периодом полувыведения, не образующих активных метаболитов, прием которых не сопровождается, как правило, постсомническими расстройствами.

Ограничение длительности приема снотворного препарата для предотвращения развития феноменов привыкания, зависимости и отдачи.

Возможность проведения «лекарственных каникул» на фоне усиления немедикаментозных мероприятий, позволяющих уменьшить дозу лекарственного препарата или заменить его.

При подозрении на наличие синдрома «апноэ во сне», выступающего в качестве причины инсомнии, лучше использовать в качестве снотворных пиразолопиримидиновые, циклопирролоновые или этаноламинные производные, негативное влияние которых на функцию дыхания до настоящего времени оценивается как наименьшее.

При выявлении синдрома «апноэ во сне» как причины инсомнии наиболее эффективным является лечение нарушений дыхания во сне с помощью СИПАП-терапии.

АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Бензодиазепины долгое время являлись одними из наиболее часто используемых препаратов в лечении инсомнии. Они связываются с ГАМК_A-рецептором, сформированным субъединицами α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ или $\alpha 5$) и γ (обычно $\gamma 2$, которая присутствует почти в 90% ГАМК_A-рецепторов). Некоторые субъединицы участвуют в реализации седативного ($\alpha 1$), анксиолитического ($\alpha 2$ и $\alpha 3$) и миорелаксирующего ($\alpha 2$ и $\alpha 5$) действия ГАМК_A-рецепторов. Бензодиазепины повышают чувствительность ГАМК_A-рецепторов к медиатору (гамма-аминомасляной кислоте, ГАМК), что приводит к повышению частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящего тока

Таблица 2. Идеальное снотворное средство

Препарат должен обладать следующими свойствами	Препарат не должен обладать следующими свойствами
Быстро всасываться	Вызывать остаточные дневные эффекты
Быстро индуцировать сон	Вызывать угнетение дыхания
Имитировать физиологический сон или минимально влиять на стадии сна	Вызывать когнитивные нарушения
Иметь оптимальную длительность эффекта	Взаимодействовать с этанолом или лекарственными веществами
Быть безопасным при передозировке, приеме пожилыми людьми и соматическими больными	Приводить к развитию толерантности
Сохранять эффективность при длительном применении	Приводить к развитию зависимости
Влиять на патофизиологические звенья развития инсомнии	Вызывать феномен «отдачи»

ионов хлора, гиперполяризации синаптической мембраны и угнетению нейрональной активности в различных отделах ЦНС [9].

Метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по применению бензодиазепинов в качестве снотворных средств подтвердил их способность уменьшать латентный период сна и увеличивать его общую продолжительность. Однако средняя длительность применения препаратов в исследованиях обычно не превышала 14 дней, что не позволило проанализировать возможные побочные эффекты (например, развитие толерантности) [10]. Кроме того, бензодиазепинам присущи хорошо известные и нередко возникающие побочные эффекты, не позволяющие их рассматривать сейчас в качестве эталонных снотворных средств [11].

В настоящее время позиции бензодиазепинов в качестве снотворных средств серьезно потеснили небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (зопиклон, эсзопиклон, золпидем, залеплон), появление которых фактически ознаменовало новую эру в лечении инсомнии, а их клиническая эффективность была оценена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [12].

Зопиклон, как и его правовращающий стереоизомер эсзопиклон, активен в отношении субъединиц α_2 (в большей степени) и α_1 (в меньшей степени) ГАМК_A-рецептора. При их приеме латентный период засыпания уменьшается

примерно на 19 минут, а общая продолжительность сна возрастает на 45 мин. При этом в ряде исследований происходило уменьшение числа пробуждений во время сна [13], в то время как в других такого эффекта достигнуть не удалось [14]. Залеплон высокоселективен и связывается с α_1 -субъединицей ГАМК_A-рецептора. Он также уменьшает латентный период засыпания и качество сна, однако общая продолжительность сна увеличивалась не во всех исследованиях, что может быть обусловлено его достаточно коротким периодом полувыведения [15, 16]. Золпидем уменьшает латентный период засыпания в среднем на 15 мин, увеличивает время сна примерно на 23 минуты, улучшая его качество [17]. За рубежом есть сублингвальная форма золпидема (3,5 мг), предназначенная для приема при ночных пробуждениях, позволяющая снизить латентный период засыпания в этом случае на 18 минут без влияния на общую продолжительность сна [18]. Форма с длительным высвобождением препарата (Zolpidem Extended Release) позволяет снизить латентный период засыпания, увеличить общую продолжительность сна и уменьшить время бодрствования при пробуждениях во время сна [19].

Показана эффективность эсзопиклона и золпидема у пожилых пациентов, хотя она несколько ниже по сравнению с применением их у пациентов среднего возраста, особенно в отношении латентного периода засыпания [20, 21].

В целом метаанализы демонстрируют, что как бензодиазепиновые снотворные, так и небензодиазепиновые

Таблица 3. Лекарственные препараты, используемые для терапии инсомнии (по материалам российских, американских и европейских клинических рекомендаций)

Фармакологическая группа	Россия [*]	США ^{**}	Европейский союз ^{***}
Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов	Зопиклон, Золпидем, Залеплон	Зопиклон, Эсзопиклон, Золпидем, Залеплон	Зопиклон, Золпидем, Залеплон
Бензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов	Феназепам, Оксазепам, Лоразепам, Диазепам, Нитразепам, Клоназепам	Эстазолам, Темазепам, Триазолам, Флуразепам, Квазепам	Оксазепам, Диазепам, Флунифразепам, Флуразепам, Лорметазепам, Нитразепам, Темазепам, Триазолам
Препараты мелатонина и агонисты мелатониновых рецепторов	Мелатонин	Мелатонин, Рамелтеон	Мелатонин, Рамелтеон
Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов	Доксиламин, Дифенгидрамин	Доксиламин, Дифенгидрамин ⁴	Доксиламин, Дифенгидрамин, Гидроксизин, Прометазин
Антидепрессанты	Тразодон ¹	Доксепин	Тразодон, Миансерин, Агомелатин, Амитриптилин, Тримипрамин, Доксепин, Миртазапин
Антипсихотики	Кветиапин	Кветиапин, Оланзапин ⁴	Кветиапин, Хлорпротиксен, Протипендил, Левомепромазин, Мелперон, Пипамперон, Оланзапин
Антиконвульсанты	Габапентин ²	Габапентин, Тиагабин ⁴	- ⁵
Антагонисты орексиновых рецепторов	- ³	Суворексанта	- ⁶
Седативные	Препараты валерианы	Препараты валерианы ⁴	Препараты валерианы, хмеля, Melissa, пассифлоры

^{*} Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Consilium medicum. Неврология, 2016, 2: 41-51. – ^{**} Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med, 2017, 13(2): 307-349; Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med, 2016, 165(2): 125-133. – ^{***} Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res, 2017, 26(6): 675-700. – ¹ В РФ вне показаний («off label») для лечения нарушений сна также применяют амитриптилин, миансерин, миртазапин. – ² В РФ вне показаний («off label») для лечения нарушений сна также применяют прегабалин. – ³ В российских рекомендациях суворексанта отсутствует, хотя в стране он зарегистрирован. – ⁴ В некоторых американских рекомендациях допускается использование этих препаратов в особых случаях. – ⁵ В европейских рекомендациях упомянуты прегабалин и тиагабин, с оговоркой, что они не были изучены в достаточном количестве клинических исследований. – ⁶ В европейских рекомендациях упомянут суворексанта как ожидаемый к регистрации.

агонисты ГАМК_A-рецепторов эффективны в краткосрочной терапии (≤4 недель) инсомнии [4]. Последние позволяют достичь ответа на лечение в 76,7% случаев, а ремиссии – в 47,7% [22]. Однако их применение существенно ограничено возможностью развития толерантности и повышенным риском зависимости при длительном использовании [23, 24].

Возможно комбинирование бензодиазепиновых и небензодиазепиновых агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Это увеличивает эффективность фармакотерапии, но одновременно повышает риск неблагоприятных лекарственных реакций [10].

В настоящее время отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что препараты этой группы оказывают выраженное пагубное воздействие на степень тяжести синдрома обструктивного апноэ сна по индексу «апноэ – гипопноэ» (AHI) или индексу десатурации (ODI). Однако при использовании золпидема (20 мг) может происходить уменьшение насыщения крови кислородом [25].

МЕЛАТОНИН И АГОНИСТЫ МЕЛАТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Мелатонину отводится в организме множество ролей, среди которых большое значение имеет регулирование процесса засыпания, циркадного ритма и температуры. Выявлены три типа мелатониновых рецепторов – MT₁, MT₂ и MT₃, принадлежащих к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Активация мелатониновых рецепторов связана с ингибированием аденилатциклазы и уменьшению внутриклеточного уровня цАМФ.

Метаанализ его эффективности показал уменьшение времени засыпания на 4–6 минут, увеличение общей продолжительности – на 12,8 мин и качества сна – на 2,2% [26]. Основным показанием к применению мелатонина являются нарушения сна, связанные с процессом засыпания.

Мелатонин на данный момент не может быть рекомендован как самостоятельное средство лечения хронической бессонницы в силу его низкой эффективности, однако его применение допустимо у некоторых категорий пациентов, в т. ч. возрастной категории старше 55 лет, а также при желании пациента [5].

В 2005 г. FDA зарегистрировала препарат рамелтеон – селективный агонист MT₁- и MT₂-рецепторов, расположенных в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Рамелтеон не имеет аффинитета к бензодиазепиновым, дофаминовым и серотониновым рецепторам [27].

При кратковременном приеме препарат снижал время наступления сна на от 6–8 до 10–15, однако время, проведенное в каждой стадии сна, и количество пробуждений существенно не отличались от плацебо [28]. Подобные эффекты описаны у людей как среднего, так и пожилого возраста [29]. Это позволило FDA рекомендовать рамелтеон для лечения бессонницы, связанной с проблемой засыпания. Однако следует учитывать, что зачастую для развития достаточного эффекта препарата требуется длительный временной период [30].

Среди побочных эффектов обращает на себя внимание возможность повышения содержания пролактина в крови, что требует оценки концентрации пролактина и тестостерона у пациентов с развившейся необъяснимой аменореей, галактореей, снижением либидо или проблемами с фертильностью [31].

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Наиболее часто среди антидепрессантов для лечения инсомнии обсуждаются тразодон и доксепин. Тразодон селективно ингибирует обратный захват серотонина в головном мозге и действует как антагонист 5-HT_{2A/2C}-серотониновых рецепторов. За рубежом он был одним из самых используемых препаратов для лечения бессонницы, по крайней мере до 2001–2002, т. к. считалось, что тразодон безопаснее, чем агонисты бензодиазепиновых рецепторов, не вызывает зависимость и его можно достаточно длительно принимать [32, 33]. Препарат способствует увеличению общей продолжительности и качества сна, в т. ч. у больных с болезнью Альцгеймера [34]. Возможно использование тразодона у больных с синдромом обструктивного апноэ сна [35].

Доксепин ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина (что обуславливает его антидепрессивное действие), но также блокирует гистаминовые H₁- и H₂-рецепторы. Предполагается, что именно с H₁-антигистаминным действием и связан его снотворный эффект [36]. Метаанализ применения низких снотворных доз препарата в краткосрочной перспективе показал его влияние на общую продолжительность сна без воздействия на латентный период засыпания [37]. Доксепин достаточно хорошо переносится, не вызывая значимого феномена последствия, ухудшения памяти, антихолинергических эффектов, увеличения веса или повышенного аппетита.

Следует отметить, что дозы антидепрессантов, используемые для лечения бессонницы, обычно гораздо ниже, чем для лечения депрессии. В целом эффективность седативных антидепрессантов оценивается несколько ниже, чем небензодиазепиновых агонистов ГАМК_A-рецепторов [38], и они чаще рекомендуются при неудаче с применением снотворных препаратов первого ряда [39].

Ряд побочных эффектов ограничивает использование антидепрессантов в качестве снотворных средств, особенно у пациентов с коморбидной патологией (в частности, доксепин может увеличивать интервал QT).

АНТАГОНИСТЫ ОРЕКСИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Орексины – нейропептиды, представленные двумя типами (A и B), продуцирующиеся нейронами в заднем гипоталамусе. Уровень орексинов в ЦНС изменяется в зависимости от циркадного ритма. Для этих белковых нейромодуляторов существует два типа рецепторов – OX1 и OX2, через которые происходит регуляция потребления пищи, цикла «сон – бодрствование» и расходования энергии. Клинические исследования антагониста орексиновых рецепторов суворексанта показали его способность сокра-

щать на 6–9 мин латентный период засыпания и увеличить на 16–22 минуты общую продолжительность сна при незначительном улучшении качества сна [40, 41].

АНТИПСИХОТИКИ

На сегодняшний день не существует метаанализов, оценивающих эффективность антипсихотических препаратов при инсомниях, но в систематических обзорах отмечено их влияние на общую продолжительность сна и фазу медленного сна у больных шизофренией [42]. Их спектр применения ограничивается лечением бессонницы при психических расстройствах, особенно учитывая многочисленные побочные эффекты препаратов [43].

H₁-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Гистаминергическая система – одна из наиболее мощных мозговых систем, обеспечивающих поддержание бодрствования. Гистамин содержится в туберомамиллярном ядре гипоталамуса, проекции от которого широко расходятся в корковые отделы и ядра ствола. В ЦНС гистамин участвует в реализации таких функций, как пробуждение – сон, внимание, память и обучение, возбуждение и регулирование аппетита. В целом он действует как регулирующий агент для глобальной деятельности мозга.

Гистамин участвует в регуляции высвобождения ацетилхолина в крупноклеточном базальном ядре, являющемся основным источником холинергической афферентации в кору больших полушарий мозга и миндалину, формировании эмоциональной памяти в базолатеральной части миндалины. Гистаминергические нейроны имеют низкий уровень активации во время сна и высокий в состоянии бодрствования. Блокада гистаминергической системы приводит к снижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний [44].

Доксиламин (Донормил) является антагонистом центральных H₁-гистаминовых рецепторов и оказывает снотворное, антигистаминное, седативное и менее выраженное М-холиноблокирующее действие. Нарушения сна являются одним из показаний к применению этого препарата с продолжительностью лечения до 2 недель.

В крупном РКИ был продемонстрирован значительный терапевтический эффект доксиламина в отношении нарушений сна у послеоперационных больных [45].

В многоцентровом РКИ сравнивались эффективность и переносимость доксиламина с золпидемом и плацебо при лечении инсомнии (с изучением синдрома отмены). Высокое качество сна, отмечаемое на терапии изучаемыми препаратами, сохранялось в течение 1 недели после их отмены. Общая оценка в отношении переносимости препаратов после 2 недель терапии в 85% случаев была положительной. Исследование подтвердило преимущество доксиламина над плацебо в отношении снотворного действия, в котором продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость изучаемых препаратов без развития «синдрома отмены» [46].

Применение доксиламина у пациентов с сердечно-сосудистой патологией было изучено в исследовании Адаменко Р.Я. (2005) у больных с нарушениями сна на фоне артериальной гипертензии (АГ). В результате лечения всех пациентов значительно сокращалось время засыпания, увеличивалась общая продолжительность сна, исчезали пресомнические нарушения, реже отмечались ночные пробуждения, улучшался уровень бодрствования после сна [47].

Интересные данные по влиянию доксиламина на структуру сна и состояние когнитивных функций, памяти и скорости реакций при однократном приеме 15 мг доксиламина у здоровых добровольцев были получены Левиным Я.И. (2007). После приема препарата происходило значительное уменьшение времени бодрствования внутри сна при снижении продолжительности 1-й и увеличении длительности 2-й стадии сна. Не отмечалось влияния на общую продолжительность сна, количество пробуждений, длительность 4-й стадии фазы медленного сна, фазу быстрого сна, количество циклов сна. Анализ субъективной оценки сна и бодрствования показал, что прием доксиламина в сравнении с плацебо значительно улучшал качество сна, тогда как ясность сознания и состояние при пробуждении не отличались [48].

Важной особенностью доксиламина (Донормила) является возможность его применения при беременности, поскольку за рубежом он одобрен для применения в комбинации с пиридоксином для уменьшения тошноты у беременных [49].

В целом метаанализ эффективности антигистаминных препаратов свидетельствует об их активности в отношении бессонницы [39]. В то же время их применение у пациентов старше 65 лет может быть нежелательным из-за риска появления побочных эффектов, обусловленных М-холиноблокирующим действием (повышение внутриглазного давления, запоры, задержка мочеиспускания) [50].

СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Седативные препараты традиционно рекомендуются как легкие снотворные средства, способные влиять только на качество сна, без воздействия на другие его показатели [51]. Однако их эффективность в лечении инсомнии оспаривается основными клиническими рекомендациями [4, 52, 53].

Таким образом, эффективная коррекция параметров ночного сна с помощью современных снотворных препаратов возможна и – при соблюдении необходимых правил – не сопровождается негативными изменениями структуры сна и качества последующего бодрствования. Результаты отечественных и зарубежных исследований позволяют утверждать, что нормализация сна при инсомнии нейтрализует ее негативное воздействие, повышает адаптивные возможности человека и способствует предотвращению развития хронических нарушений сна с их серьезными неблагоприятными последствиями.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ДОНОРМИЛ®

ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА



Сохраняет физиологическую структуру сна^{1, 2}



Применяется за 15–30 мин. до сна¹



Не выявлено признаков синдрома отмены³



Может применяться на протяжении всей беременности¹



Ночь для сна! Рекомендуем спать!

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное непатентованное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Сеписперс AP 7001 (гипромеллоза 2–4%; титана диоксид CI 77891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%) – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. По 1/2 – 1 таблетка в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушения зрения и аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией. Отпускается по рецепту. Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П №008683/01. 2. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26. 3. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил® (доксиламин) в клинической практике // РМЖ 2011. №30. С. 1877–1883

Информация для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Донормил®

ООО «Бристол-Майерс Сквипб»
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,
тел.: +7(495)775 9267,
факс: +7(495)775 9273

ЛИТЕРАТУРА

- Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS, Petrov ME. Insomnia: epidemiology and risk factors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016: 761-768.
- Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium medicum. Неврология*, 2016, 2: 41-51./ Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM et al. The draft of clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium medicum. Nevrologiya*, 2016, 2: 41-51
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3 ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Riemann D, Nissen C, Palagini L et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(5): 547-558.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 2017, 26(6): 675-700.
- Dean GE, Weiss C, Morris JL, Chasens ER. Impaired sleep: A multifaceted geriatric syndrome. *Nurs Clin N Am*, 2017, 52(3): 387-404.
- Mendelson WB, Roth T, Cassella J et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and liability: summary of a 2001 new clinical drug evaluation unit meeting symposium. *Sleep Med Rev*, 2004, 8(1): 7-17.
- Левин Я.И., Ковров Г.В. Некоторые современные подходы к терапии инсомнии. *Лечащий врач*, 2003, 4: 18-24. /Levin Yal, Kovrov GV. Modern approaches to the treatment of insomnia. *Lechashchiy Vrach*, 2003, 4: 18-24.
- Möhler H, Fritschy J M, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, 300(1): 2-8.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*, 2000, 162(2): 225-233.
- Longo LP, Johnson B. Addiction: part I. Benzodiazepines - side effects, abuse risk, and alternatives. *Am Fam Physician*, 2000, 61(7): 2121-2128.
- Brasure M, MacDonald R, Fuchs E et al. Management of insomnia disorder. comparative effectiveness review No. 159. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00016-I). AHRQ Publication No. 15 (16)-EHC027-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- Walsh JK, Krystal AD, Amato DA et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep*, 2007, 30(8): 959-968.
- Krystal A, Walsh J, Laska E et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep*, 2003, 26(7): 793-799.
- Elie R, Ruther E, Farr I et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(8): 536-544.
- Fry J, Scharf M, Mangano R et al. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15(3): 141-152.
- Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*, 2012, 35(11): 1551-1557.
- Roth T, Krystal A, Steinberg FJ et al. Novel sublingual low-dose zolpidem tablet reduces latency to sleep onset following spontaneous middle-of-the-night awakening in insomnia in a randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient study. *Sleep*, 2013, 36(2): 189-196.
- Krystal AD, Erman M, Zammit GK et al. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep*, 2008, 31(1): 79-90.
- Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV et al. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep*, 2010, 33(2): 225-234.
- Leppik I, Roth-Schechter G, Gray G et al. Double blind, placebo controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res*, 1997, 40: 230-238.
- Pillai V, Roth T, Roehrs T et al. Effectiveness of benzodiazepine receptor agonists in the treatment of insomnia: an examination of response and remission rates. *Sleep*, 2017, 40(2): zsw044.
- Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(11): 1577-1601.
- Charles AC, Winkelman JW, Richardson GS. Sleep disorders. Harrison's internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Publishing, 2005: 153-161.
- Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD011090.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 2005, 9(1): 41-50.
- Spadoni G, Bedini A, Lucarini S, Mor M et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of ramelteon: an insomnia therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(7): 1145-1156.
- Miyamoto M. Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: a novel therapeutic drug for sleep disorders. *CNS Neurosci Ther*, 2009, 15(1): 32-51.
- Roth T, Stubbs C, Walsh JK. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep*, 2005, 28(3): 303-307.
- Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B et al. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration for adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 2009, 32(3): 351-360.
- Kato K, Hirai K, Nishiyama J et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), as selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology*, 2005, 48(2): 301-310.
- Walsh JK. Drugs used to treat insomnia in 2002: regulatory based rather than evidence based medicine. *Sleep*, 2004, 27(8): 1441-1442.
- Mendelson WB. A review of the evidence for efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(4): 469-476.
- McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 3, CD009178.
- Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN et al. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(5): 758-764.
- Zisapel N. Drugs for insomnia. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2012, 17(3): 299-317.
- Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng TH. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev*, 2015, 19: 75-83.
- Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*, 2014, 28(9): 799-816.
- Griend JPV, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc*, 2012, 52(6): e210-e219.
- Michelson D, Snyder E, Paradis E et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 461-471.
- Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(2): 136-148.
- Monti J, Tortorolo P, Pandi-Perumal SR. The effects of second generation antipsychotics in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev*, 2017, 33: 51-57.
- Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med*, 2016, 22: 13-17.
- Schadeck SB, Chelly M, Amsellem D et al. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia -- a placebo-controlled study. *Sep Hop Pari*, 1996, 72(13-14): 428-439.
- Ковальзон В. М., Стрыгин К. Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 12: 8-14. /Kovalzon VM, Strigin KN. Neurochemical mechanisms of sleep-wake regulation: the role of histamine receptors blockers in the treatment of insomnia. *Effective Pharmacotherapy*, 2013, 12: 8-14.
- Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В. Хроническая инсомния в клинической практике терапевта. *ПМЖ*, 2008, 16(5): 259-266. /Babak SL, Golubev LA, Gorbunova MV. Chronic insomnia in the clinical practice of the therapist. *RMJ*, 2008, 16 (5): 259-266.
- Адаменко Р.Я. Лечение инсомнии у больных хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Журнал практического врача*, 2001, 5: 45-51. /Adamenko RYa. Treatment of insomnia in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Zhurnal Prakticheskogo Vracha*, 2001, 5: 45-51.
- Левин Я.И. Сон, инсомния, доксилламин (Донормил). *ПМЖ*, 2007, 15(10): 850-855. /Levin Yal. Sleep, insomnia, doxylamine (Donormil). *RMJ*, 2007, 15 (10): 850-855.
- Koren G. Safety considerations surrounding use of treatment options for nausea and vomiting in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(11): 1227-1234.
- American Geriatrics Society. Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(4): 616-631.
- Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med*, 2006, 119(12): 1005-1012.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(2): 307-349.
- Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2016, 165(2): 125-133.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Статья освещает вопросы фармакотерапии болезни Альцгеймера, основанной на рекомендациях Национального института старения США. Рассмотрены возможности ранней доклинической диагностики заболевания с использованием лабораторных и нейровизуализационных маркеров бета-амилоида, нейронального повреждения. Определена роль мемантина, антагониста NMDA-рецепторов, в регуляции эксайтотоксичности при деменции альцгеймеровского типа. Показана эффективность мемантина, одобренного в США и Европе для лечения болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. Отмечены сочетаемость с другими лекарственными препаратами при комбинированной терапии, благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, мемантин, зарубежные рекомендации.

M.V. NESTEROVA, MD, Prof.

Ural State Medical University

TOPICAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE BASED ON MODERN FOREIGN GUIDELINES

The article highlights the issues of pharmacotherapy of Alzheimer's disease based on the guidelines of the USA National Institute on Aging. It discusses the potential of early diagnosis in preclinical stages of the disease using laboratory and beta-amyloid neuroimaging markers, neuronal damage. The role of NMDA receptors antagonist memantine in the regulation of excitotoxicity in dementia of the Alzheimer's type was determined. The efficacy of memantine approved in the US and Europe for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease is demonstrated. The paper notes its compatibility with other drugs used in the combination therapy, favourable safety profile and good drug tolerance.

Keywords: Alzheimer's disease, memantine, foreign guidelines.

У 8–10% людей пожилого возраста выявляется деменция разной степени выраженности, причем количество лиц, страдающих выраженными когнитивными расстройствами, каждые 10 лет удваивается из-за роста численности населения преклонного возраста [1, 2, 14, 24]. В связи с этим текущее столетие небезосновательно называют столетием эпидемии деменции.

Основной причиной, приводящей к развитию синдрома деменции (по DSM V – к «большому нейрокогнитивному расстройству»), является ряд возраст-зависимых патологий. Известно, что от 50 до 70% случаев деменции связаны с болезнью Альцгеймера (БА), до 20% обусловлены сосудистой (СД) и/или смешанной деменцией (СмД). Оставшиеся 10% приходятся на лобно-височную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, деменцию при болезни Паркинсона (БП), прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Хантингтона и др. [6, 8, 28–30].

При изучении таких нейродегенеративных заболеваний нервной системы, как БА и БП, все больше внимания уделяется выявлению доклинических стадий. Ранняя диагностика этих заболеваний открывает широкие перспективы для повышения эффективности лечебных и социальных мероприятий при указанной патологии [15–18, 21].

БА является хроническим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к прогрессирующему ухудшению когнитивных функций и снижению функциональной активности пациента [14, 18–21, 30]. Существующие критерии в практике невролога (МКБ-10, NINDS – ADRDA)

позволяют осуществлять диагностику БА только на стадии выраженных когнитивных нарушений, достигающих уровня деменции [7].

Критерии NINDS – ADRDA помогают установить только возможный и вероятный диагноз БА, в то время как для достоверного диагноза необходимо наличие специфических клинко-патоморфологических изменений. Это, в свою очередь, приводило к поздней или постмортальной диагностике БА.

Существующие критерии в практике невролога (МКБ-10, NINDS – ADRDA) позволяют осуществлять диагностику БА только на стадии выраженных когнитивных нарушений, достигающих уровня деменции

Исследования последних лет показали, что накопление бета-амилоида – необходимое, но недостаточное условие для клинической манифестации заболевания. Предполагают, что некоторые лица резистентны к нейропатологическим изменениям альцгеймеровского типа вследствие церебрального резерва, защитных генетических или других факторов [4, 5].

В связи с этим эксперты американского Национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Альцгеймеровской ассоциации предложили четкое разграничение клинических проявлений, патоморфологиче-

ских и патофизиологических процессов при развитии БА. Было решено, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях.

Исследования продолжаются в плане поиска маркеров, отражающих другие звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, таких как клеточная гибель (маркеры апоптоза), синаптическое повреждение, оксидантный стресс (изопростан), воспаление (цитокины)

Совершенствование диагностики обусловлено активным внедрением в клиническую практику новых лабораторных и нейровизуализационных методов. К ним относятся определение бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с F18-дезоксиглюкозой (ФДГ) и лигандами амилоида (питтсбургское вещество – PIB), волюметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) [11–13, 24–26]. Биомаркеры альцгеймеровской патологии предложено разделять на две категории: биомаркеры, отражающие амилоидоз, – снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ и отложение амилоида по данным ПЭТ с PIB; биомаркеры, отражающие нейрональную дегенерацию, – повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменно-височных областях по данным ПЭТ с ФДГ, атрофия средней, базальной и латеральной височной коры, а также медиальной и латеральной теменной коры по данным МРТ. Исследования продолжаются в плане поиска маркеров, отражающих другие звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, таких как клеточная гибель (маркеры апоптоза), синаптическое повреждение, оксидантный стресс (изопростан), воспаление (цитокины) [4, 6, 24]. Бета-амилоид может служить индикатором БА на ранних, додементных стадиях заболевания. Он может определяться за 10–20 лет до развития клинических симптомов. Биомаркеры нейронального повреждения становятся значимыми на более продвинутых стадиях заболевания, являясь индикаторами распространения и прогрессирования патофизиологического процесса [8].

Включение различных биомаркеров в диагностический алгоритм основывается на следующих положениях:

- накопление бета-амилоида является первым патологическим признаком и предшествует клиническим симптомам; это необходимое, но недостаточное условие для развития клинических симптомов когнитивных нарушений;
- биомаркеры синаптической дисфункции (по данным ПЭТ с ФДГ и функциональной МРТ) могут быть информативными на ранних стадиях, особенно при наличии изоформы гена ароЕ4;
- волюметрическая МРТ как маркер гибели нейронов имеет диагностическое значение на более поздних ста-

диях и коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений;

- значимость биомаркеров различается на разных стадиях заболевания;
- использование нейровизуализационных маркеров более информативно для определения стадии заболевания и меняется по мере его прогрессирования [13, 25].

Экспертами NIA выделены три стадии БА: бессимптомная доклиническая; преддементная; деменция [1, 3, 5, 8]. На бессимптомной доклинической стадии использование биомаркеров является основным методом [1, 5]. Эти изменения могут соответствовать категории «легких когнитивных нарушений» [1, 5]. Кроме того, эту же доклиническую стадию предложено диагностировать у лиц с носительством патологической изоформы гена ароЕ, а также у носителей аутосомно-доминантных мутаций. B. Dubois et al. предложили выделять бессимптомных лиц, имеющих риск развития БА и доклиническую БА. Это пациенты с наличием биомаркеров альцгеймеровской патологии, у которых может не развиться клиническая стадия, и лица с носительством аутосомно-доминантных мутаций, что предполагает обязательное дальнейшее прогрессирование заболевания.

Преддементная стадия БА соответствует умеренному когнитивному нарушению (УКН). Критерии диагностики УКН как преддементной стадии БА разработаны в двух вариантах – с использованием только клинических признаков и с дополнительным определением биомаркеров [3–5]. Клинические признаки УКН сопоставимы с ранее предложенными критериями R. Petersen (1999) [9, 10] и включают следующие признаки (табл. 1).

Целесообразно дополнить клинические критерии результатами лабораторных и инструментальных методов обследования. Однако изменение уровня биомаркеров бета-амилоида может наблюдаться не только при БА, но и при амилоидной ангиопатии; изменение уровня тау-протеина часто встречается при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при прионовой патологии. В связи с этим предложено выделять следующие группы пациентов с УКН в зависимости от степени вероятности преддементной стадии БА [11–13] (табл. 2).

B. Dubois и M.L. Albert [3, 4] для выявления пациентов с УКН альцгеймеровского типа предложили термин «продромальная БА» со следующими критериями диагностики:

Таблица 1. Клинические критерии преддементной стадии болезни Альцгеймера

Признаки, подтверждающие наличие преддементной стадии БА

1. Ухудшение когнитивных функций по сравнению с имевшимся уровнем (со слов пациента, его близких или по данным врачебного осмотра)
2. Объективное подтверждение нарушений в одной или более когнитивных сферах, включая память
3. Сохранение независимости в повседневной жизни

Признаки, отрицающие наличие преддементной стадии БА

1. Наличие деменции
2. Сосудистая травматическая или токсическая этиология когнитивных нарушений

Таблица 2. Критерии диагностики преддементной стадии болезни Альцгеймера с помощью биомаркеров

Вероятность преддементной стадии БА	Признаки
Высокая	Отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации
Средняя	Наличие маркеров бета-амилоида или нейродегенерации
Сомнительная	Результаты исследования маркеров бета-амилоида и нейродегенерации малоинформативны
Низкая	Отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации

1) нарушение эпизодической памяти «гиппокампального типа» (дефицит свободного запоминания, не улучшающегося при подсказке), не приводящее к тяжелому повреждению повседневной функциональной активности и недостаточное для установления деменции; 2) наличие биомаркеров, подтверждающих развитие альцгеймеровской патологии (снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ, отложение бета-амилоида по данным ПЭТ с лигандами амилоида).

Принцип, положенный в основу диагностики УКН, ориентированный на клинические критерии, сохраняется в критериях NIA и для стадии деменции (табл. 3).

Таблица 3. Общие критерии деменции (согласно NIA)

Уменьшение способности выполнять прежнюю работу или повседневные обязанности
Снижение когнитивных функций по сравнению с предыдущим функциональным уровнем
Когнитивные нарушения диагностируются на основании: • информации, полученной от пациента и его близких; • объективной оценки (беседа или нейропсихологическое тестирование, последнее необходимо, когда анамнез и оценка когнитивного статуса в рутинной беседе недостаточно информативны)
Когнитивные и поведенческие нарушения затрагивают как минимум две сферы: • память; • регуляторные функции; • зрительно-пространственную функцию; • речь; • изменения личности; • поведение
Нет бреда или большого психического расстройства

По сравнению с критериями МКБ-10 в новых общих критериях деменции не делается акцента на нарушениях памяти, что ранее являлось обязательным условием. Кроме того, наряду со снижением когнитивных функций равное значение имеют аффективные и поведенческие нарушения, что повышает точность диагностики фронто-темпоральной деменции.

Внесены изменения в критерии деменции альцгеймеровского типа. При этом сохранено выделение вероятной

и возможной БА и дополнительно включены критерии установления этих форм (патофизиологические маркеры). Нейровизуализация рассматривается как метод, исключающий другие причины когнитивных нарушений [25, 26]. Таким образом, установление диагноза БА проводится методом исключения.

Повышение уровня достоверности диагноза вероятной БА достигается также при наличии документального подтверждения прогрессирования заболевания и мутаций в соответствующих генах. Наличие патофизиологических признаков патологии альцгеймеровского типа повышает точность диагноза, особенно при наличии маркеров как бета-амилоида, так и нейронального повреждения (табл. 4, 5).

Анализ новых критериев БА позволяет заключить, что сделан серьезный шаг на пути повышения эффективности ранней диагностики заболевания. Еще недавно не все исследователи признавали необходимость включения в диагностический алгоритм обследования пациентов с когнитивными нарушениями методов нейровизуализации, которые сегодня прочно вошли в повседневную клиническую практику. Хотя в настоящее время в России

Таблица 4. Клинические критерии вероятной болезни Альцгеймера

Наличие общих критериев деменции
Наличие дополнительных признаков: • малозаметное начало; • наличие данных о прогрессировании когнитивных нарушений в сочетании с более выраженным дефицитом: • амнестический вариант – нарушение памяти, затрудняющее обучение и воспроизведение недавно полученной информации в сочетании с другими когнитивными нарушениями; • неамнестический вариант: нарушения речи (трудности подбора слов) + дефицит в другой когнитивной сфере; зрительно-пространственные нарушения + дефицит в другой когнитивной сфере; дисрегуляторные нарушения + дефицит в другой когнитивной сфере
Диагноз вероятной деменции альцгеймеровского типа не может быть установлен, если имеются: • выраженная цереброваскулярная болезнь; • признаки деменции с тельцами Леви; • доминирующие поведенческие нарушения; • признаки первичной прогрессирующей афазии; • признаки других неврологических или соматических заболеваний, которые могут влиять на когнитивные функции

Таблица 5. Клинические критерии возможной болезни Альцгеймера

Атипичное течение (клинические критерии соответствуют БА, но отмечается острое начало или нет сведений о прогрессировании заболевания)
Этиология носит смешанный характер; клинические критерии соответствуют БА, но имеются данные о наличии: • сопутствующей цереброваскулярной болезни; • признаков деменции с тельцами Леви; • доминирования поведенческих нарушений; • признаков первичной прогрессирующей афазии; • признаков других неврологических или соматических заболеваний, которые могут влиять на когнитивные функции

малодоступны методы верификации накопления бета-амилоида, маркеры нейронального повреждения, такие как ПЭТ с ФДГ, ОФЭКТ, МРТ с морфометрией, все шире используются не только в научных целях, но и на практике.

Основное действие мемантина заключается в обратимом блокировании постсинаптических глутаматных рецепторов. Известно, что глутамат в норме принимает участие в функционировании систем памяти и обучения. При развитии деменции происходит активация глутаматной нейротрансмиссии с гиперстимуляцией постсинаптических рецепторов

Фармакотерапия деменции при БА включает два основных класса препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ) и антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов. Использование ингибиторов холинэстеразы для лечения БА основано на подтвержденной патоморфологически, гистохимически, экспериментально и клинически теории, согласно которой когнитивные, поведенческие и функциональные расстройства при альцгеймеровской деменции объясняются дефицитом прежде всего ацетилхолина [18, 20, 21]. Для снижения холинергического дефицита могут применяться следующие препараты:

- предшественники ацетилхолина (цитиколин, холина альфосцерат);
- препараты, способствующие высвобождению ацетилхолина в синапсе (блокаторы калиевых каналов, такие как ипидакрин и др.);
- агонисты M- и H-холинорецепторов, способные усиливать действие ацетилхолина на постсинаптические рецепторы (галантамин);
- ИХЭ, блокирующие распад ацетилхолина (ривастигмин, донепезил, галантамин, ипидакрин);
- трофические факторы, повышающие жизнеспособность холинергических нейронов (церебролизин).

В качестве комбинированного лечения, а также в случае непереносимости или наличия противопоказаний для назначения ИХЭ может и должен быть использован мемантин, относящийся к группе антагонистов NMDA-рецепторов [19–21].

Мемантин был синтезирован в 1968 г. компанией Elli Lilly. Основное действие мемантина заключается в обратимом блокировании постсинаптических глутаматных рецепторов. Известно, что глутамат в норме принимает участие в функционировании систем памяти и обучения. При развитии деменции происходит активация глутаматной нейротрансмиссии с гиперстимуляцией постсинаптических рецепторов. Это, в свою очередь, вызывает эффект эксайтотоксичности, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под действием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы в результате избыточного входа кальция в нервные клетки. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что мемантин способен замедлять прогрессирующее нейродегенеративное процесса за счет торможения

формирования APP (предшественник бета-амилоида, amyloid precursor protein) – трансмембранного белка, являющегося основным компонентом амилоидных бляшек при БА, а также в результате устранения фосфорилирования тау-белка, что не свойственно ни ингибиторам холинэстеразы, ни другим антидементным препаратам.

Мемантин рекомендован Европейским медицинским агентством (EMA) и Американской федеральной администрацией по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) в качестве препарата для лечения деменции при БА [20, 23, 27]. Препарат рекомендуется при умеренной степени БА в случае непереносимости или противопоказаний к применению ИХЭ и при тяжелой степени БА. Также существуют клинические исследования по применению мемантина при других типах деменции, в т. ч. при СмД [19–21].

Мемантин – один из наиболее безопасных и хорошо переносимых препаратов для терапии деменции. Побочные эффекты проявляются в основном при ускоренном титровании дозы в виде психомотормного возбуждения, беспокойства, головокружения, головной боли, утомляемости, инсомнии, тошноты, которые чаще всего устраняются снижением дозовой нагрузки. Мемантин помимо ИХЭ хорошо сочетается также с другими лекарственными средствами, в частности с препаратами кардио- и вазотропного действия, широко применяемыми в комплексной терапии СД и как сопутствующая терапия при БА и других формах деменций у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Противопоказанием к приему препарата является только повышенная чувствительность к нему.

Мемантин помимо ИХЭ хорошо сочетается также с другими лекарственными средствами, в частности с препаратами кардио- и вазотропного действия, широко применяемыми в комплексной терапии СД и как сопутствующая терапия при БА и других формах деменций у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

Рекомендуют начинать терапию мемантином с дозы 5 мг/сут, еженедельно увеличивая ее на 5 мг вплоть до суточной дозы в 20 мг. Указанная схема рекомендуется при нормальном клиренсе креатинина (более 30 мл/мин). Если данный показатель менее 30 мл/мин, суточная доза не может превышать 10 мг/сут и должна быть разделена на два приема. С учетом специфики больных и вытекающих проблем с комплаентностью возможность приема препарата 1 р/сут является важным фактором. Поэтому была разработана форма, содержащая 20 мг активного вещества в одной таблетке, которая позволяет осуществлять однократный прием в сутки и при этом поддерживать оптимальную концентрацию препарата в плазме.

Мемантин является эффективным средством не только для лечения когнитивных нарушений, но и для уменьшения поведенческих расстройств, в частности агрессии,

ажитации, и рекомендуется с этой целью (уровень доказательств 1a, A). В ряде исследований показано положительное влияние препарата на некоторые поведенческие и психопатологические симптомы БА даже при отсутствии видимого улучшения или ухудшения когнитивных функций [23, 27]. При возникновении перерыва в приеме препарата и его возобновлении следует повторно провести курс титрования дозы, начиная с 5 мг/сут, несмотря на предшествующую максимальную дозу.

Все вышеперечисленное позволяет выделить следующие клинические преимущества мемантина:

- эффективность при различных формах деменций – БА, СД, СМД;
- воздействие на широкий спектр клинической симптоматики;

■ эффективность при клинических формах различной степени тяжести – от легкой до тяжелой.

Таким образом, мемантин – патогенетический лекарственный препарат, занимающий особое место в базисной антидементной терапии БА, действующий на основные патогенетические звенья заболевания и его прогрессирования. Хорошая переносимость мемантина, отсутствие серьезных побочных эффектов и сочетаемость с другими лекарственными препаратами позволяют рекомендовать его как базовое средство в комплексной фармакотерапии БА и смешанных дегенеративных процессов.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement*, 2011, 7(3): 270–279.
- Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR et al. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J neuropathol exp neurol*, 1999, 58(4): 376–388.
- Dubois B, Feldman H, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet neurol*, 2010, 9(11): 1118–1127.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet neurol*, 2010, 9(1): 119–128.
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2011, 7(3): 257–262.
- Knopman DS, Parisi JE, Salviati A et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J neuropathol exp neurol*, 2003, 62(11): 1087–1095.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS–ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, 34(7): 939–944.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement*, 2011, 7(3): 263–269.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *J int med*, 2004, 256(3): 183–194.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch neurol*, 1999, 56(3): 303–308.
- Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42. *J neurosci*, 2010, 30(50): 17035–17040.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement*, 2011, 7(3): 280–292.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD et al. Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*, 2010, 75(2): 143–151.
- Гаврилова С.И. Руководство по гериатрической психиатрии. 2-е изд. 2013. /Gavrilova SI. Guide on geriatric psychiatry. 2nd ed. 2013.
- Гаврилова С.И. Средства для лечения болезни Альцгеймера. В кн. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике. Гл. 12. М.: Литтерра, 2012. С. 283. /Gavrilova SI. Drugs for the treatment of Alzheimer's disease. In the book Rational Pharmacotherapy in Psychiatric Practice. Ch. 12. Moscow: Litterra, 2012. P. 283.
- Гаврилова С.И., Колыхалов И.В. Использование тестовой оценки в качестве показателя эффективности терапии деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера, в клинической практике. *Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 12: 47–52. /Gavrilova SI, Kolykhalov IV. Use of a test score as an indicator of the efficacy of dementia therapy due to Alzheimer's disease in clinical practice. *Zh. Nevropatologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*, 2014, 12: 47–52.
- Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 6: 24–32. /Gavrilova SI, Kalyn YaB, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Kornilov VV, Shipilova ES. Optimization of antidepressant therapy in the gerontopsychiatric hospital settings. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 6: 24–32.
- Гаврилова С.И. Руководство по гериатрической психиатрии. М.: Пульс, 2014, 383 с. /Gavrilova SI. Guide on geriatric psychiatry. Moscow: Pulse, 2014, 383 p.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение. *Фарматека*, 2010, 7: 13–18. /Damulin IV. Vascular dementia: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Farmateka*, 2010, 7: 13–18.
- Колыхалов И.В. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера. *Фарматека. Специальный выпуск. Психиатрия/Неврология*, 2015: 44–49. /Kolykhalov IV. Glutamatergic therapy of Alzheimer's disease. *Farmateka. Spetsialnyy Vypusk. Psikhatriya/Nevrologiya*, 2015: 44–49.
- Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2011. /Levin OS. Dementia diagnosis and treatment algorithms. M.: MEDPRESS-INFORM, 2011.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Т. 1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995: 315, 510–551. /International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. The tenth revision (ICD-10). T. 1 (part 1). Geneva: WHO, 1995: 315, 510–551.
- Михайлова Н.М. Мемантин (Акатинол) в лечении сосудистой деменции (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 11: 91–99. /Mikhailova NM. Memantine (Acatinol) in the treatment of vascular dementia (review). *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 11: 91–99.
- Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2013. 200 с. /Ponomarev VV. Neurodegenerative diseases. A guide for practitioners. SPb.: Foliant, 2013. 200 p.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Декан В.С. и др. Современные возможности нейровизуализации в диагностике деменций. *Психиатрия*, 2009, 1(37): 57–61. /Odinak MM, Emelin AYU, Dean VS. Advanced capabilities of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Psikhatriya*, 2009, 1 (37): 57–61.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Церебральная перфузия и когнитивные нарушения у больных с сосудистой деменцией. *Мед. академ. журн.*, 2011, 11(1): 58–64. /Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYU, et al. Cerebral perfusion and cognitive impairment in patients with vascular dementia. *Med Akad Zhurn*, 2011, 11 (1): 58–64.
- Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейробиохимическое исследование). *Неврологический журнал*, 2009, 14(3): 37–40. /Uspenskaya OB, Yakhno NN. The impact of memantine on the cognitive function of patients with an amnesic variant for the moderate cognitive impairment syndrome (clinical-psychological and neurochemical study). *Nevrologicheskij Zhurnal*, 2009, 14 (3): 37–40.
- Шпрых В.В., Суворова И.А. Когнитивные нарушения и деменции: монография. Иркутск: РИО ИГИУБа, 2011. /Shprah VV, Suvorova IA. Cognitive impairment and dementia: monograph. Irkutsk: RIO of IGIBU, 2011.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений. *РМЖ*, 2007, 15(10): 797–801. /Yakhno NN, Zakharov VV. Treatment of mild and moderate cognitive impairment. *RMJ*, 2007, 15 (10): 797–801.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локушина А.Б. и др. Деменции: рук-во для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с. /Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. Dementia: guide for practitioners. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2011, 272 p.

БОЛЬ В СПИНЕ:

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В статье проводится обзор современных работ отечественных и зарубежных авторов по теме гендерных особенностей болей в спине. Приводятся данные собственных исследований гендерных особенностей и результатов лечения боли с помощью декскетопрофена (Дексалгин). Авторами делается вывод о том, что при разработке плана терапевтических мероприятий необходимо принимать во внимание разницу в подходах к лечению мужчин и женщин.

Ключевые слова: боль в спине, гендерные особенности, декскетопрофен.

A.E. BARULIN, MD, Prof, O.V. KURUSHINA, MD, Prof
Volgograd State Medical University

BACK PAIN: GENDER DIFFERENCES AND APPROACHES TO THE THERAPY

The review of modern works of russian and foreign authors on a subject of gender features of the back pain is carried out. Data of own researches of gender features and results of treatment with Dexketoprofeni are provided. Authors draw a conclusion that when developing the plan of therapeutic actions it is necessary to take into consideration a difference in approaches to treatment of men and women.

Keywords: back pain, gender features, Dexketoprofen.

Боль в спине – проблема, которая обсуждается в медицинском сообществе не одно десятилетие. Трансформация взглядов на патогенез, диагностику и способы лечения данного синдрома, с одной стороны, отражает прогресс медицинских знаний и умений, с другой стороны – является несомненным признаком неудовлетворенности как врачей, так и пациентов предыдущими лечебными стратегиями. Несмотря на явный прогресс в мощности и доступности нейровизуализационных методов диагностики, разнообразие лекарственных препаратов, физиотерапевтических комплексов, результаты лечения по-прежнему не отвечают ожиданиям. Это, несомненно, связано и с особенностями патологии, самого болевого ощущения. Наиболее наглядным примером является принятое в настоящий момент разделение боли на острую и хроническую. При этом различие между этими формами алгических проявлений гораздо глубже, чем временной промежуток клинической манифестации. Кроме различия в патофизиологических механизмах возникновения и поддержания болевого синдрома острая и хроническая боль отличаются своим значением в жизни человека. Постоянное присутствие алгических ощущений имеет множество проявлений, включая поглощенность пациента болью; ограничение личной, социальной и профессиональной деятельности; деморализацию и аффективные расстройства; использование большого количества медикаментов и частое обращение за медицинской помощью, когда в целом человек сживается с ролью больного. Кроме того, зачастую в процессе поддержания боли, ее повторного возникновения и перехода в хроническую форму определенную роль играют сами врачи. Роль ятрогенного фактора в формировании неправильных представлений о происхождении боли и пессимистических ожиданий пациентов активно обсуждается в отечественной и зарубежной научной печати [1, 2].

Но, несмотря на признание положительной роли острой, «защитной» боли, при обращении за медицинской помощью каждого конкретного пациента акцент врачебного воздействия направлен именно на обезболивание. Абсолютно справедливо считается, что снятие болевых ощущений является первичной задачей медицины в общем и неврологии в частности.

В настоящее время при обсуждении проблемы острой и хронической боли все больше внимания уделяется психологическим и социальным факторам. За последнее десятилетие была пересмотрена модель боли: биомедицинский подход сменился биопсихосоциальным, объектом изучения стали факторы риска хронизации алгического расстройства [3]. Интерес исследователей в последние годы направлен на особенности личности пациента, у которого возникает хронический болевой синдром. И среди этих особенностей немаловажное и неоднозначное место занимают так называемые гендерные факторы. Само понятие «гендер» до сих пор является неоднозначным. В ряде работ термин «гендер» обозначает социальную модель личности, которая прямо противопоставляется биологическому понятию «пол». Но существует и иной взгляд на проблему взаимодействия и взаимозависимости физических, психологических и социальных факторов. Разделение механизмов, лежащих в основе связанной с полом изменчивости болевой перцепции, на психосоциологические и биологические не во взаимосвязи, а во взаимопротивопоставлении считается неверным. По мнению ряда авторов, это дуалистическое осмысление должно быть признано искусственным, базирующимся прежде всего на механистическом анализе, а не фактическом механизме действия [4]. Например, в биопсихосоциальной модели гендерные различия в выражении боли часто приписываются эффектам стереотипных сексуальных ролей. Однако с биологической точки зрения, гормо-

нальные и нейрофизиологические факторы неизбежно влияют на формирование половых стереотипов. А нейро-гормональные и нейрофизиологические процессы, формирующиеся в качестве реакции на социальную реализацию и адаптацию, непосредственно могут повлиять на ноцицептивные реакции [5].

Таким образом, при рассмотрении предполагаемых механизмов, лежащих в основе половых различий в процессах восприятия боли, термины «психосоциологические» и «биологические» использованы для удобства методического подхода, но необходимо принимать во внимание, что противопоставление этих факторов неверно, т. к. эти термины могут фактически относиться к тем же самым базисным процессам.

Другие авторы указывают, что гендер подразумевает формирующееся на базе биологического пола представление личности о собственной роли в обществе. При рассмотрении проблемы формирования алгического расстройства второй подход, учитывающий как биологические, так и социальные особенности, является более рациональным. Поэтому, обсуждая вопрос о гендерных особенностях боли в спине, мы будем опираться именно на него.

Но говоря о возрастающем интересе исследователей к проблемам различия боли у мужчин и женщин, необходимо отметить, что в отечественной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные данной теме [5–7].

К сожалению, несмотря на то, что накоплено большое количество исследований, подтверждающих большое значение психосоциальных факторов, они редко учитываются при лечении пациентов с болью в спине. Так, бурную полемику в последние годы вызывает проблема гендерной социализации. К настоящему времени проведено всего несколько работ, где бы прямо изучалась роль гендерных различий при болевых синдромах в области спины. Имеющиеся данные показывают, что роль психологических и социальных факторов в контексте гендерных различий иногда бывает определяющей для оценки самой боли и выработки тактики дальнейшего ведения пациента [7, 8].

Постоянное присутствие алгических ощущений имеет множество проявлений, включая поглощенность пациента болью; ограничение личной, социальной и профессиональной деятельности; деморализацию и аффективные расстройства; использование большего количества медикаментов и частое обращение за медицинской помощью, когда в целом человек сживается с ролью больного

В то же время выраженность алгических проявлений, ответ на лечение, исход заболевания и влияние боли на качество жизни пациента во многих случаях зависят от пола. Первые работы, демонстрирующие необходимость учета гендерных различий, появились в тот момент, когда

благодаря более широкому внедрению в практику ядерного магнитного резонанса были обнаружены морфологические различия между мозгом мужчин и женщин. Врачи, ученые, психологи и социологи, работая отдельно, представили общую картину, указывающую на четкую половую дифференциацию [9].

За последнее десятилетие была пересмотрена модель боли: биомедицинский подход сменился биопсихосоциальным, объектом изучения стали факторы риска хронизации алгического расстройства. Интерес исследователей в последние годы направлен на особенности личности пациента, у которого возникает хронический болевой синдром

Несмотря на то, что биологически обусловленные различия в размерах головного мозга не оказывают значительного влияния на функцию различных отделов центральной нервной системы, в ряде работ подчеркивается наличие структурных особенностей, связанных с полом. Так, обнаружение большей плотности и количества нервных клеток мозга у мужчин коррелирует с большим размером и весом мозга. При этом у женщин, чтобы компенсировать меньшее число нервных клеток, усиливаются процессы разветвления (арборизации), и, как следствие, возрастает количество нервных связей и нервных окончаний [9].

При обсуждении общей патофизиологии боли доказанным является тот факт, что у женщин имеются более низкие болевые пороги и повышенное напряжение мышц. Однако гендерные особенности болевого восприятия нельзя объяснить только биологическими факторами, связанными с повышением чувствительности к боли и увеличением мышечного тонуса. Существует огромное количество примеров, показывающих, что переносимость клинической боли подвержена значительному влиянию разного рода психосоциальных факторов. Например, порог боли у мужчин может быть выше, если экспериментатором является женщина [1, 10].

Кроме различий в ноцицептивном компоненте формирования болевого ощущения, значительно отличаются эмоционально-аффективный и поведенческий аспекты реакции мужчин и женщин. Поэтому даже при идентичных по силе воздействия болевых стимулах мужчины и женщины по-разному воспринимают и реагируют на одну и ту же ситуацию. Это, безусловно, не может не оказывать воздействия на процессы возникновения, восприятия и хронизации болевых ощущений, в т. ч. в области спины. Но кроме биологических и психологических различий между мужчинами и женщинами существуют еще и социальные, или культуральные, особенности, которые также являются определяющими факторами в процессах болевого переживания [10].

Все вышеперечисленные факторы не могут не оказать значительного влияния на особенности распространенности и клинической многогранности болей в спине.

Таблица 1. Распределение больных с дорсалгиями по гендерному признаку

Болевой синдром		Мужчины		Женщины	
		абс.	%	абс.	%
Острая боль	Шея	25	53,2	22	46,8
	Поясница	38	64,4	21	35,6
	Вся спина	7	53,8	6	46,2
Всего: острая боль		70	58,8	49	41,2
Хроническая боль	Шея	11	34,4	21	65,6
	Поясница	15	39,5	23	60,5
	Вся спина	9	32,1	19	67,9
Всего: хроническая боль		35	35,7	63	64,3
Всего		105	48,4	112	51,6

Не менее важным аспектом половых и гендерных различий при наличии алгических проявлений в области спины является обращение за медицинской помощью. При этом необходимо отметить, что работ, связанных с проблемами медикализации боли, в отечественной литературе мы не встретили. Имеются лишь единичные исследования, посвященные этому вопросу, в зарубежных источниках. Так, имеются противоречивые данные о том, что, несмотря на гораздо более частое использование продаваемых без рецепта анальгетиков женщинами, чем мужчинами, именно женщины реже обращаются за специализированной помощью при болевых проблемах [6].

С целью изучения гендерных особенностей пациентов с болью в спине авторами было проведено клинко-неврологическое обследование 217 человек, проходивших стационарное лечение в неврологическом отделении ОКБ № 1 г. Волгограда. Болевой синдром у пациентов был локализован на различных уровнях. Алгические расстройства преимущественно в шейном отделе позвоночника испытывали 79 пациентов (36,4%), в пояснично-крестцовом – 97 пациентов (44,7%), в нескольких отделах – 41 (18,9%). Группу пациентов с острыми болевыми синдромами составили 119 пациентов (54,8%), с хроническими – 98 (45,2%). Столь высокий процент хронических дорсалгий в исследовании обусловлен широко распространенной тенденцией к нарастанию доли хронических болевых синдромов в популяции, что подтверждается рядом работ современных отечественных и зарубежных исследователей.

Распределение больных по полу продемонстрировано в таблице 1.

Полученные нами результаты демонстрируют наличие ряда гендерных особенностей при болевых синдромах в области спины. В первую очередь обращает на себя внимание тот факт, что мужчины чаще страдают острыми алгиями в области спины, чем женщины, – 58,8% и 41,2% соответственно. И обратная зависимость наблюдается при изучении полового состава пациентов с хроническими дорсалгиями – 35,7% и 64,3% соответственно. Эта тенденция прослеживалась во всех группах, разделенных по локализации болевого синдрома.

Анализ особенностей алгического синдрома продемонстрировал, что 5,3% мужчин с острой болью в спине и 13,3% с хронической болью затруднялись при описании ее характера (табл. 2). У женщин же сложностей с подбором слов-дескрипторов не наблюдалось. Как правило, женщины более образно описывали свои ощущения, подбирая красочные, многословные характеристики своих ощущений. В целом количество слов-дескрипторов, которые использовали мужчины с острой люмбалгией, было $2,7 \pm 0,3$, а с хронической – $3,5 \pm 0,1$. У женщин эти показатели были достоверно выше – $4,1 \pm 0,4$ и $4,9 \pm 0,1$ соответственно.

При обсуждении общей патофизиологии боли доказанным является тот факт, что у женщин имеются более низкие болевые пороги и повышенное напряжение мышц

При изучении преимущественной локализации алгий было отмечено, что у женщин как в случае с острой, так и с хронической болью чаще имеется левостороннее поражение. Так, при острой люмбалгии жалобы на левостороннюю локализацию боли предъявляли 57,2% женщин и 36,8% мужчин. У мужчин чаще встречалась правосторонняя локализация алгии.

Таблица 2. Гендерные особенности болевого синдрома с люмбалгией

Болевой синдром	Острая люмбалгия				Хроническая люмбалгия			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Характер боли								
Тянущая, ноющая	11	28,9	7	33,3	7	46,7	14	60,9
Острая, колющая	17	44,7	12	57,1	5	33,3	5	21,7
Резущая	6	15,8	1	4,8	1	6,7	3	13,0
Жгучая	2	5,3	1	4,8	-	-	1	4,4
Затруднились описать	2	5,3	-	-	2	13,3	-	-
Локализация								
Левосторонняя	14	36,8	12	57,2	4	26,7	10	43,5
Правосторонняя	17	44,7	7	33,3	7	46,7	5	21,7
Двухсторонняя	7	18,4	2	9,5	4	26,7	8	34,8

Коморбидные симптомы встречались гораздо чаще в случае хронического страдания, чем при остром синдроме, и у женщин чаще, чем у мужчин. Так, всего при острой боли в спине дополнительные жалобы встречались у 36,8% мужчин и 66,7% женщин, при хронической – у подавляющего большинства мужчин (93,3%) и у всех женщин (100%).

Кроме непосредственного анальгетического эффекта декскетопрофен оказывает тормозящее влияние на проведение болевого импульса от периферии к центру. Поэтому его применение при обострении хронических болевых синдромов имеет патогенетическое обоснование

Основными коморбидными симптомами у мужчин с острой болью были: болевые синдромы иной локализации – 23,7%, нарушения сна – 21,1% и быстрая утомляемость – 15,8%. У женщин распределение по частоте встречаемости было практически таким же, но показатели были несколько выше – 42,9% болевых синдромов и 33,3% случаев нарушений сна. На третьем месте у женщин стояли нарушения функции ЖКТ различного характера – 23,8% случаев.

Анализ влияния болевого синдрома на повседневную активность каждого больного с помощью опросника Освестри показал исходно индекс ответов ODI $32,3 \pm 19,2\%$ (мужчины – $36 \pm 21,4\%$; женщины – $30 \pm 17,9\%$).

Для купирования болевого синдрома всем пациентам проводилась стандартизованная медикаментозная терапия, включающая нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) и миорелаксант. В качестве НПВП был выбран препарат нового поколения – декскетопрофена трометамол (Дексалгин). Данный препарат был выбран по целому ряду характеристик. Он представляет собой водорастворимую соль правовращающего энантиомера кетопрофена, который более активен в отношении ингибирования синтеза простагландинов, вследствие чего его анальгетическая активность в 2 раза превышает таковую кетопрофена [11]. Терапевтический эффект при использовании Дексалгина наступает в течение 15–45 мин, что обеспечивает адекватное и полноценное обезболивание. Кроме непосредственного анальгетического эффекта декскетопрофен оказывает тормозящее влияние на проведение болевого импульса от периферии к центру. Поэтому его применение при обострении хронических болевых синдромов имеет патогенетическое обоснование [11]. Хороший профиль безопасности Дексалгина позволил нам уменьшить перечень критериев исключения для исследования.

Дексалгин вводился в/м в дозировке 50 мг (2 мл) 1–2 р/сут в течение 2 дней, затем, при необходимости, прием препарата продолжался в дозе 25 мг 2 р/сут перорально в течение 5 дней.

В качестве миорелаксанта использовался толперизон (Мидокалм) в дозе 150 мг 2–3 р/сут.

Кроме медикаментозной терапии проводились специальные занятия, основное из которых (первые 2–3 дня после поступления) включало:

- объяснение механизма возникновения у пациента и протекания болей в спине и путей их лечения и профилактики (с акцентом на роль самого пациента);
- показ приемов, позволяющих уменьшить бытовые нагрузки на позвоночник;
- показ основных приемов лечебной физкультуры;
- освоение навыков аутотренинга и приемов визуализации;
- рекомендации по правильному питанию.

Больному выдавалась памятка, в которой были подробно изложены материалы занятия и рекомендации по ответственному отношению к своему здоровью, здоровому двигательному стереотипу.

В период нахождения больных в стационаре с ними проводились более короткие занятия, посвященные преимущественно тем или иным непонятным им вопросам. За день до выписки с больными проводилось развернутое заключительное занятие.

После лечения состояние пациентов оценивалось дважды: сразу после окончания терапии и через 6 мес.

Для оценки эффективности лечения использовались как визуально-аналоговая шкала (ВАШ), так и субъективное мнение пациентов. Результаты лечения отличными назвали 34 (30,3%) женщины и 27 (25,7%) мужчин, хорошими – 65 (58,1%) и 67 (63,8%) соответственно. Неудовлетворительным было предложенное лечение у 13 (11,6%) и 11 (10,5%) пациентов. По ВАШ боль у женщин в среднем составила $2,9 \pm 0,7$, у мужчин – $3,1 \pm 0,4$.

Но наиболее интересными представлялись результаты катamnестического обследования пациентов через 6 мес. У женщин, включенных в исследование, рецидив болевых проявлений однократно или несколько раз был зафиксирован у 27 человек (24,1%). Среди мужчин процент рецидивов был значительно выше и встречался у 37 пациентов (35,2%). При опросе выяснилось, что у женщин рекомендации по питанию, физической и эмоциональной нагрузке выполняли не менее 38 человек (33,9%), а у мужчин – всего 32 человека (28,6%). Таким образом, немедикаментозные методы профилактики хронизации боли чаще использовались женщинами.

При изучении особенностей боли в спине у мужчин и женщин прослеживается ряд закономерностей, которые необходимо учитывать при составлении плана терапевтических мероприятий

В итоге рецидивирование болевого синдрома оказывало негативное влияние на социальную активность, трудоспособность и в целом на жизнь этой категории больных. Результаты изучения качества жизни представлены в таблице 3.

При оценке результатов исследования было установлено, что проводимая терапия была высокоэффективной в обеих группах. Обезболивающий эффект Дексалгина в целом был признан удовлетворительным у 88,4% женщин и у 89,5% мужчин. Включение в исследо-

Таблица 3. Результаты изучения качества жизни у мужчин и женщин через 6 месяцев после проведенного лечения

Исследованный параметр	Женщины		Мужчины	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Физическая активность	59,3 ± 0,9	79,1 ± 1,9	58,4 ± 0,6	71,2 ± 1,1
Оценка текущей жизненной ситуации	48,3 ± 1,4	67,7 ± 0,9	47,3 ± 1,9	61,3 ± 0,9
Самооценка	58,6 ± 1,1	87,9 ± 0,7	56,1 ± 1,4	76,1 ± 1,8
Тревога, связанная с болевыми проблемами	54,4 ± 0,7	83,3 ± 1,1	53,8 ± 1,1	62,9 ± 0,9
Оценка будущего	49,4 ± 1,8	76,2 ± 1,3	48,9 ± 1,6	59,9 ± 1,6
Настроение	51,3 ± 1,5	82,4 ± 1,3	51,9 ± 1,1	77,2 ± 1,7
Отношения с супругом/супругой	62,1 ± 0,5	70,2 ± 1,5	65,9 ± 1,5	69,3 ± 1,9
Социальные контакты	51,3 ± 1,7	80,9 ± 1,1	52,3 ± 0,9	73,1 ± 1,1
Среднее количество часов сна за ночь	5,3 ± 0,2	7,3 ± 0,3	5,9 ± 0,3	7,1 ± 1,1
Трудности засыпания (% больных)	74,5	39,7	73,9	41,2
Сон со сновидениями (% больных)	45,5	12,9	46,6	26,5
Пробуждение из-за боли (% больных)	34,4	12,9	33,3	19,1
Ограничение активности из-за боли (% больных)	81,8	40,9	80,0	47,6
Суммарная оценка	56,9 ± 0,9	87,6 ± 1,4	56,2 ± 1,1	73,4 ± 1,9

вание пациентов с различной длительностью и локализацией болевого синдрома позволяет говорить о том, что данный препарат является эффективным средством купирования как острых, так и хронических болей в спине и шее.

С другой стороны, обращает на себя внимание существенная разница в показателях между пациентами разного пола в процессе длительного катамнестического наблюдения.

Достигнутый в результате терапии эффект утрачивается при несоблюдении пациентом рекомендаций и отсутствии понимания им характера происходящих процессов.

Таким образом, при изучении особенностей боли в спине у мужчин и женщин прослеживается ряд закономерностей, которые необходимо учитывать при составлении плана терапевтических мероприятий. Женщины испытывают меньше трудностей при обращении к врачу и описании своих ощущений. Как следствие, под регулярным врачебным наблюдением находится большее количество женщин, и они тщательнее относятся к выполнению медицинских рекомендаций.

В то же время именно у женщин большим доверием пользуются нетаблетированные формы терапии и нефармакологические способы лечения, что открывает широкие перспективы для профилактики последующих обострений.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *Pain*, 2009 May, 10(5): 447-485.
2. Курушина О.В., Барулин А.Е. Функциональные аспекты комплексной диагностики хронических болевых синдромов. *Вестник РУДН, Серия: Медицина*, 2009, 4./ Kurushina OV, Barulin AE. Functional aspects of comprehensive diagnosis of chronic pain syndromes. *Vestnik RUDN, Seriya: Meditsina*, 2009, 4
3. Bernardes SF, Keogh E, Lima ML. Bridging the gap between pain and gender research: A selective literature review. *Eur J Pain*, 2008, 12: 427-440.
4. Вейн А.М., Данилов А.Б. Гендерная проблема в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2003, 103(10): 4-14. / Veyn AM, Danilov AB, Gender problem in neurology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2003, 103 (10): 4-14.
5. Голубев В.Л., Вейн А.М., Данилов А.Б. Гендер и боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2005, 105(10): 72-74. / Golubev VL, Wayne AM., Danilov AB. Gender and pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2005, 105 (10): 72-74.
6. Курушина О.В., Барулин А.Е. Боль в спине: гендерные особенности. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2012, 8(2): 477-481. / Kurushina OV, Barulin AE. Back pain: gender differences. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*, 2012, 8 (2): 477-481.
7. Мосейкин И.А., Гойденко В.С., Александров В.И., Руденко И.В., Борзунова Т.А., Барашков Г.Н. Гендерные особенности болевых синдромов при дорсопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010, 11. / Moseykin IA, Goydenko VS, Alexandrov VI, Rudenko IV, Borzunova TA, Barashkov GN. Gender differences of pain syndromes in dorsoopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2010, 11.
8. Wijnhoven HA, de Vet HC, Picavet HS. Sex differences in consequences of musculoskeletal pain. *Spine*, 2007, 32: 1360-1367.
9. Gallagher RM. Gender differences in the affective processing of pain: brain neuroscience and training in "biopsychosocial" pain medicine. *Pain Med*, 2010 Sep, 11(9).
10. Leresche L. Defining Gender Disparities in Pain Management. *Clin Orthop Relat Res*, 2011 Jan 6.
11. Крыжановский Г., Меркулов Ю., Меркулова Д. Терапевтическое влияние Дексалгина на вертеброгенные и невертеброгенные механизмы дисрегуляции при болях в спине. *Врач*, 2007, 9: 39-43. / Kryzhanovskiy G, Merkulov Yu, Merkulova D. Therapeutic effect of Dexalgin on vertebrogenic and nonvertebrogenic dysregulation mechanisms in back pain. *Vrach*, 2007, 9: 39-43.

декскетопрофен **Дексалгин®**

Скорая помощь при острой боли^{*,1}

**ЖНВЛП
2018⁵**

**СНИЖЕНЫ
ЦЕНЫ**

ПОЧТИ В



2 РАЗА⁶
с января 2018 г!

Выраженный обезболивающий эффект³

Быстрое начало действия^{*,1,2}

Хорошая переносимость⁴

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

Противопоказания: повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т. ч. подозрение на внутричерепное кровоизлияние), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции почек; бронхиальная астма (в т. ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; детский возраст; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для внутримышечного введения. С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

2. Barbanoj MJ, et al. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262.

3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133

4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р

6. Приказ МЗ РФ №16/20-18 от 24.01.2018

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11.

RU_Dex_Rx-3-2018-v1-press. Одобрено 06.02.2018

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»

123112, г. 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>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ

С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Одной из причин инвалидности во всем мире являются заболевания позвоночника. Боль в спине – один из важнейших факторов, снижающих качество жизни пациентов. Правильный выбор фармакотерапии в совокупности с другими медицинскими технологиями – залог положительного лечения.

Помимо препаратов, снимающих болевой синдром, большое внимание должно быть уделено восстановлению хрящевой ткани в позвоночнике.

В данной работе проведен сравнительный фармакоэкономический анализ применения препаратов хондроитина и глюкозамина как дополнительной терапии при боли в спине.

Ключевые слова: боль в спине, хондропротекторы, хондроитин, глюкозамин, фармакоэкономика.

P.A. BALUNOV, Remedium

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF VARIOUS ADJUNCTIVE PHARMACOTHERAPY STRATEGIES FOR BACK PAIN USING COMPARATIVE METHOD

Spinal disorders are one of the leading causes of disability worldwide. Back pain is one of the most important factors that reduce the patients' quality of life. The right choice of pharmacotherapy in conjunction with other medical technologies is the key to successful treatment.

In addition to drugs that relieve pain, much attention should be paid to the restoration of cartilage in the spine.

This paper presents a comparative pharmacoeconomic analysis of the use of chondroitin and glucosamine as the adjunctive therapy.

Keywords: back pain, chondroprotectors, chondroitin, glucosamine, pharmacoeconomics.

Заболевания позвоночника распространены во всем мире и являются одной из основных причин инвалидности и высоких расходов системы здравоохранения и соцподдержки [1–3]. Наиболее распространенным заболеванием позвоночника является неспецифическая боль в спине и шее (около 1 млрд взрослых во всем мире). По оценкам ученых, в 2013 г. около 8,9% всех жителей планеты на протяжении 3 мес. и более испытывали боли в пояснице [2]. На протяжении всей жизни 8 из 10 взрослых сталкиваются с болью в нижней части спины (БНС) [4–6]. Данный вид патологии занимает 1-е место по распространенности среди инвалидизирующих заболеваний [2].

По данным российских ученых, 24,9% активных обращений лиц трудоспособного возраста за амбулаторной помощью связано с БНС [7]. В Российской Федерации боль в спине занимает 2-е место по количеству дней и 3-е место по случаям временной нетрудоспособности среди всех классов болезней [7].

Вышеуказанные обстоятельства характеризуют БНС как остросоциальное заболевание. Контроль и оптимизация оказания медицинской помощи относятся к числу важнейших задач по эффективному ведению данной патологии.

Особенно сложную медико-социальную проблему представляет хроническая боль в спине, в основе большинства случаев которой лежит дегенеративно-дистрофический процесс в позвоночнике. На различных этапах данного процесса основную роль в развитии болевого синдрома играют разнообразные факторы: межпозвоночная грыжа, блокада или нестабильность позвоночно-двигательного сегмента, артроз межпозвоночных суставов и стеноз позвоночного канала. Данные этапы характеризуются болевым синдромом, различающимся по клиническому своеобразие, временной динамике, прогнозу, а следовательно, требующим особого подхода к лечению [8].

Для купирования болевого синдрома в спине используют широкий перечень препаратов различных фармакологических групп. Это и миорелаксанты, и антиконвульсанты, и хондропротекторы, и вазоактивные препараты. Также очень часто применяют нестероидные противовоспалительные препараты, обеспечивающие не только противовоспалительный, но и обезболивающий эффект. Однако до сих пор окончательно не решен вопрос об их безопасности [9].

Одним из первостепенных факторов, определяющих хронизацию боли в спине, является поражение хрящевой ткани, присутствующей как в межпозвоночных дисках, так и

в межпозвонковых суставах. В связи с этим использование препаратов, замедляющих дегенерацию хрящевой ткани и восстанавливающих ее структуру, может существенно затормозить текущий дегенеративный процесс в позвоночнике и снизить тенденцию к хронизации боли в спине [8].

Дополнительной группой препаратов, активно применяемых при различных патологиях костно-мышечной системы, в т. ч. и при БНС, являются разнообразные хондропротекторы [9]. Ассортимент последних на отечественном рынке достаточно широк, зачастую выбрать наиболее оптимальный вариант бывает достаточно сложно.

С учетом вышесказанного актуальным становится вопрос выбора оптимального варианта хондропротектора в качестве дополнительной терапии при БНС, особенно на фоне высокой распространенности данного заболевания среди трудоспособного населения.

ЦЕЛЬ

Цель данной работы – сравнение различных вариантов дополнительной фармакотерапии при боли в спине с точки зрения фармакоэкономического анализа (ФЭА).

ЗАДАЧИ

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- определить и оценить основные показатели эффективности применения анализируемых хондропротекторов при купировании болевого синдрома в спине;
- выбрать методы ФЭА, применение которых наиболее целесообразно в рамках изучаемой группы ЛС;
- оценить сумму прямых затрат на курсовое лечение одного пациента;
- применить выбранные методы ФЭА и оценить полученные результаты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемое вмешательство: купирование болевого синдрома при дорсалгиях с помощью современных хондропротекторов.

Альтернативные медицинские (лекарственные) технологии: в рамках данной работы был проведен ФЭА, включающий 3 группы хондропротекторов, представленных 11 лекарственными препаратами, зарегистрированными в России:

1. Алфлутоп (П N012210/01).
2. Артрадол (МНН: хондроитина сульфат; ЛСР-009923/08).
3. Дона (МНН: глюкозамин; П N013659/01).
4. Драстоп (МНН: хондроитина сульфат; ЛП-003472).
5. Инъектран (МНН: хондроитина сульфат; ЛП-004116).
6. Мукосат (МНН: хондроитина сульфат; Р N000570/01).
7. Сустагарт артро (МНН: глюкозамин; ЛП-003149).
8. Хондрогард (МНН: хондроитина сульфат; ЛСР-005817/09).
9. Хондроксид (МНН: хондроитина сульфат; ЛП-003231).
10. Хондролон (МНН: хондроитина сульфат; Р N001056/01).
11. Эльбона (МНН: глюкозамин; ЛСР-000050).

Алфлутоп – хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы. Концентрат содержит хондроитина сульфат, различные аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Препарат обладает анальгезирующим, противовоспалительным действием, а регенерация тканей основана на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты. Клиническая эффективность Алфлутопа при болях в спине была подтверждена в ходе исследований О.С. Левина (2004) при вертеброгенной люмбоишиалгии, исследования В.Н. Ходырева и Л.Г. Голиковой (2004) при дорсопатии и исследование А.Б. Данилова у пациентов с хронической болью в спине [8, 10, 11].

Хондроитин сульфат влияет на фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, является высокомолекулярным мукополисахаридом

Глюкозамин влияет на метаболизм хрящевой ткани. Восполняет естественный дефицит глюкозамина, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости. Способствует фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, облегчает нормальное отложение кальция в костной ткани, тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах, восстанавливает их функцию и уменьшает боли.

Хондроитин сульфат влияет на фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, является высокомолекулярным мукополисахаридом. Замедляет резорбцию костной ткани и снижает потери кальция, ускоряет процессы восстановления костной ткани, тормозит процесс дегенерации хрящевой ткани. Повышает устойчивость соединительной ткани к механической нагрузке и играет роль своеобразной смазки суставных поверхностей. При наружном применении замедляет прогрессирование остеоартроза. Нормализует обмен веществ в гиалиновом хряще, стимулирует регенерацию суставного хряща.

В рамках данной работы анализировалась только инъекционная лекарственная форма (табл. 1).

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В ходе ретроспективного информационного поиска исследований, сравнивающих анализируемые препараты, была обнаружена публикация В.В. Ковальчука (2014) с результатами сравнительного исследования применения различных хондропротективных препаратов у пациентов, страдающих болями в спине (n = 600). В ходе данного исследования были получены сравнительные данные по эффективности и безопасности применяемых ЛП у пациентов со спондилогенным выраженным болевым синдромом (боль по ВАШ – 70 мм) в поясничном отделе позвоночника. В ходе исследования все пациенты были разделены на равные группы в зависимости от применяемого ЛП: Алфлутоп, Глюкозамина сульфат, Остеохондрин и Хондроитин. Все препараты применяли по следующей схеме: 10-дневный курс с

Таблица 1. Сравнимые препараты

Фармако-терапевтическая группа	Репарации тканей стимулятор природного происхождения	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор	Репарации тканей стимулятор
ТН	Алфлутоп	Дона	Сустагарт артро	Эльбона	Артрадол	Драстоп	Иньектран	Мукосат	Хондрогард	Хондроксид	Хондролон
МНН	Биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы	Глюкозамин	Глюкозамин	Глюкозамин	Хондроитина сульфат	Хондроитина сульфат	Хондроитина сульфат	Хондроитина сульфат	Хондроитина сульфат	Хондроитина сульфат	Хондроитина сульфат
Лекарственная форма	Раствор для инъекций	Раствор для инъекций	Концентрат для приготовления раствора для в/м введения	Раствор для инъекций	Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения	Раствор для инъекций	Раствор для инъекций	Раствор для инъекций	Раствор для в/м и в/с введения	Раствор для инъекций	Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения
Способ введения и разовая дозировка	Внутримышечно по 1 или 2 мл	Внутримышечно по 2 мл (3 мл вместе с растворителем)	Внутримышечно по 2 мл (3 мл вместе с растворителем)	Внутримышечно по 2 мл (3 мл вместе с растворителем)	Внутримышечно по 1 или 2 мл	Внутримышечно по 1 или 2 мл	Внутримышечно по 1 или 2 мл	Внутримышечно по 1 или 2 мл	Внутримышечно по 1 или 2 мл	Внутримышечно по 1 или 2 мл	Внутримышечно по 1 или 2 мл
Компания, страна	BIOTEHNOS, ROMANIA	MEDA PHARMA*, ITALY	SOTEX*, RUSSIAN FEDERATION	ELLARA, RUSSIAN FEDERATION	INKAMFARM RF, RUSSIAN FEDERATION	WORLD MEDICINE, USA	ELLARA, RUSSIAN FEDERATION	GIKIMPRF, RUSSIAN FEDERATION	SOTEX*, RUSSIAN FEDERATION	STADA*, RUSSIAN FEDERATION	MICROGEN*, RUSSIAN FEDERATION

ежедневными внутримышечными инъекциями по 2 мл. Помимо прочих показателей эффективности оценивалась динамика болевого синдрома по ВАШ (отсутствие или минимальная выраженность). Согласно результатам исследования, частота купирования болевого синдрома по ВАШ была наибольшей у Алфлутопа, наименьшей – в группе глюкозамина сульфата [9]. Именно этот показатель – частота купирования болевого синдрома был взят в качестве показателя клинической эффективности для нашего ФЭА.

ВЫБОР МЕТОДА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Учитывая полученную информацию о различии в эффективности анализируемых препаратов, целесообразно для проведения фармакоэкономической оценки использовать анализ «затраты – эффективность», который позволяет сравнить альтернативные методы лечения, различающиеся как по финансовым затратам, так и по клинической эффективности. Данная методика оценивает стоимость единицы эффективности каждого из анализируемых вариантов. И тот вариант, у которого данный коэффициент «затраты – эффективность» будет минимальным, можно определить как доминантную альтернативу.

МЕТОДИКА АНАЛИЗА ЗАТРАТ

В данной работе прямые медицинские затраты (ПМЗ) рассчитывались, исходя из среднесуточной дозировки анализируемых ЛП, кратности применения и длительности курса. Для анализа ПМЗ на купирование болевого

синдрома в рассматриваемой нозологии были использованы следующие исходные данные:

- среднесуточная доза всех препаратов – 2 мл;
- длительность курса терапии всеми препаратами – 10 сут.

Исходя из количества ампул в первичной упаковке и их объема, проводился расчет стоимости 2 мл суточной дозы каждого препарата.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В рамках данной работы в ходе поиска наиболее оптимальной альтернативы использовался метод «затраты – эффективность», который позволяет оценить затраты на каждый вариант терапии с учетом их клинической эффективности. В рамках данного анализа определялся показатель «затраты – эффективность» (CER, cost-effectiveness ratio), который показывает, сколько стоит единица эффективности каждой из анализируемых лекарственных технологий.

Показатель CER рассчитывается по формуле:

$$CER = DC/Ef, \text{ где}$$

CER – соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, на 1% ответившей популяции);

DC – прямые медицинские затраты;

Ef – эффективность лечения (например, частота купирования болевого синдрома).

В случае, когда сравнивают более эффективный метод лечения и одновременно более дорогой, используют част-

Таблица 2. Частота купирования болевого синдрома по ВАШ в зависимости от хондропротектора

Алфлутоп	88,6%
Глюкозамина сульфат	48,3%
Хондроитин	55,7%

ный случай метода «затраты – эффективность», который называется «инкрементальный анализ» (ICER). Суть метода состоит в том, что оценивается «приращение эффективности затрат», т. е. сколько дополнительных финансовых средств затрачивается на дополнительные единицы эффективности. Далее данный показатель сравнивают с «покупательской способностью» – порогом готовности платить (ПГП), который за ориентир использует уровень ВВП.

Если значения ICER ниже ПГП, следовательно, клинически более эффективная технология – рентабельна или «затратно-эффективна».

Показатель ICER рассчитывается по формуле:

$$ICER = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2), \text{ где}$$

DC_1 и DC_2 – общие прямые затраты в сравниваемых группах (в рублях);

Ef_1 и Ef_2 – эффективность терапии в группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности

На основании данных исследования В.В. Ковальчука (2014) для ФЭА были использованы следующие показатели эффективности анализируемых ЛП [9] (табл. 2).

Максимальную частоту купирования болевого синдрома (88,6%) показал препарат Алфлутоп. Минимальное значение – у глюкозамина сульфата (48,3%).

Анализ затрат

Для расчета прямых затрат на 10-дневный курс терапии использовались данные розничного аудита за 11 мес. 2017 г. (IQVIA) (табл. 3).

Из приведенных данных видно, что максимальная стоимость упаковки – у препарата Инъектран (1 727 руб. за 10 ампул по 2 мл). Минимальная стоимость упаковки – у препарата Мукосат (386 руб. за 5 ампул по 1 мл).

С учетом схемы лечения (по 2 мл в день в течение 10 дней) была рассчитана стоимость суточной дозы и 10-дневного курса терапии (табл. 4).

Из полученных данных видно, что минимальная стоимость 10-днев-

Таблица 3. Данные розничного аудита стоимости за 11 месяцев 2017 г.

ТН	Формы выпуска	Стоимость упаковки, руб.
Алфлутоп	Ампулы 10 мг/мл 1 мл № 10	1 617
Артадол	Ампулы 100 мг 2 мл № 10	716
Дона	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 6	1 430
Драстоп	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	1 048
Инъектран	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	1 727
Мукосат	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 5	386
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	743
	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 5	704
Сустагард артро	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 5	843
Хондрогард	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	1 606
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	902
Хондроксид	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	1 160
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	604
Хондролон	Ампулы 100 мг 2 мл № 10	959
Эльбона	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 6	1 180

Таблица 4. Стоимость суточной дозы и 10-дневного курса терапии

ТН	Формы выпуска	Стоимость СД, руб.	Стоимость 10-дневного курса, руб.
Алфлутоп	Ампулы 10 мг/мл 1 мл № 10	323,3	3 233
Артадол	Ампулы 100 мг 2 мл № 10	143,3	1 433
Дона	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 6	238,3	2 383
Драстоп	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	104,8	1 048
Инъектран	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	172,7	1 727
Мукосат	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 5	154,4	1 544
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	148,6	1 486
	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 5	140,8	1 408
Сустагард артро	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 5	168,5	1 685
Хондрогард	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	160,6	1 606
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	180,3	1 803
Хондроксид	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	116,0	1 160
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	120,8	1 208
Хондролон	Ампулы 100 мг 2 мл № 10	191,8	1 918
Эльбона	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 6	196,6	1 966

Таблица 5. Анализ показателя «затраты – эффективность»

ТН	Формы выпуска	Частота купирования болевого синдрома, %	Стоимость 10-дневного курса, руб.	CER, руб./%
Алфлутоп	Ампулы 10 мг/мл 1 мл № 10	88,6	3 233	36,49
Артадол	Ампулы 100 мг 2 мл № 10	55,7	1 433	25,72
Дона	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 6	48,3	2 383	49,34
Драстоп	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	55,7	1 048	18,82
Иньектран	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	55,7	1 727	31,00
Мукосат	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 5	55,7	1 544	27,72
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	55,7	1 486	26,68
	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 5	55,7	1 408	25,29
Сустагард артро	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 5	48,3	1 685	34,89
Хондрогард	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	55,7	1 606	28,84
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	55,7	1 803	32,38
Хондроксид	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	55,7	1 160	20,82
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	55,7	1 208	21,68
Хондролон	Ампулы 100 мг 2 мл № 10	55,7	1 918	34,44
Эльбона	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 6	48,3	1 966	40,71

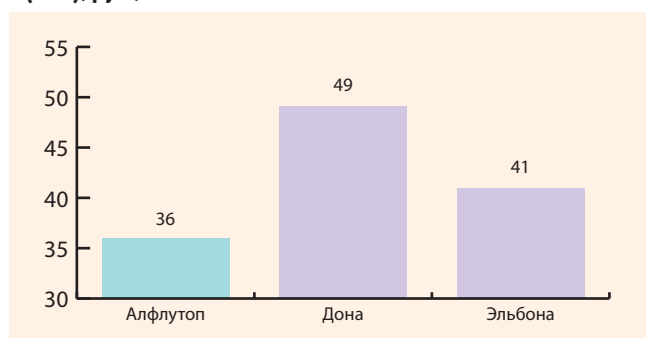
Таблица 6. Инкрементальный анализ «затраты – эффективность» (ICER) по референтному препарату Алфлутоп, руб./%

ТН	Формы выпуска	Частота купирования болевого синдрома, %	Стоимость 10-дневного курса, руб.	ICER, руб./%
Алфлутоп	Ампулы 10 мг/мл 1 мл № 10	88,6	3 233	-
Артадол	Ампулы 100 мг 2 мл № 10	55,7	1 433	54,7
Дона	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 6	48,3	2 383	21,1
Драстоп	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	55,7	1 048	66,4
Иньектран	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	55,7	1 727	45,8
Мукосат	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 5	55,7	1 544	51,3
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	55,7	1 486	53,1
	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 5	55,7	1 408	55,5
Сустагард артро	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 5	48,3	1 685	38,4
Хондрогард	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	55,7	1 606	49,4
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	55,7	1 803	43,5
Хондроксид	Ампулы 100 мг/мл 2 мл № 10	55,7	1 160	63,0
	Ампулы 100 мг/мл 1 мл № 10	55,7	1 208	61,6
Хондролон	Ампулы 100 мг 2 мл № 10	55,7	1 918	40,0
Эльбона	Ампулы 200 мг/мл 2 мл № 6	48,3	1 966	31,4

ного курса – при использовании препарата Драстоп (1 048 руб.), а максимальная – у препарата Алфлутоп (3 233 руб.). При достаточно широком диапазоне прямых затрат в зависимости от применяемого варианта

лекарственной терапии важной становится оценка фармакоэкономических показателей с учетом клинической эффективности анализируемых лекарственных препаратов.

Рисунок 1. Показатель «затраты – эффективность» (CER), руб./%



Анализ «затраты – эффективность»

С использованием данных исследования В.В. Ковальчука относительно эффективности анализируемых вариантов терапии боли в спине, а также рассчитанных прямых затрат был проведен расчет показателя «затраты – эффективность» (CER) для анализируемых препаратов (табл. 5).

Из представленных данных видно, что максимальное значение CER – у препаратов Дона (49,34 руб./%) и Эльбона (40,71 руб./%). При этом препарат Алфлутоп, имеющий самую высокую стоимость 10-дневного курса терапии, оказался более эффективным с фармакоэкономической точки зрения (CER = 36,49 руб./%) (рис. 1).

С учетом того, что Алфлутоп при наибольших прямых затратах обладает наибольшей клинической эффективностью с точки зрения частоты купирования боли, обоснованным является расчет инкрементального показателя эффективности затрат (ICER) относительно препарата Алфлутоп (табл. 6).

Из полученных данных видно, что ни одно значение ICER (от 21,1 до 66,4 руб.) не является сколь существенно

высоким (не превышает ПГП), а следовательно, клинически более эффективная технология (терапия Алфлутопом) рентабельна или «затратно-эффективна».

Выводы

Терапия препаратом Алфлутоп является наиболее оправданной, т. к. обладает наиболее высокой клинической эффективностью при купировании боли в спине, за счет чего показывает наименьшие значения коэффициента «затраты – эффективность» по показателю «частота купирования болевого синдрома по ВАШ» по сравнению с таковыми препаратов Дона и Эльбона. Таким образом, в сравнении с терапией двумя данными препаратами терапия Алфлутопом предпочтительна с фармакоэкономической точки зрения и является доминантной технологией (строго предпочтительной).

В сравнении с терапией двумя данными препаратами терапия Алфлутопом предпочтительна с фармакоэкономической точки зрения и является доминантной технологией (строго предпочтительной)

Что касается сравнения Алфлутопа со всеми остальными анализируемыми препаратами (Артрадол, Драстоп, Инъектран, Мукосат, Сустагард Артро, Хондрогард, Хондролон), то, учитывая показатель ICER, можно с уверенностью заключить, что клинически более эффективная технология (терапия Алфлутопом) – рентабельна или «затратно-эффективна», т. к. все значения ICER ниже ПГП.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Chou R, Côté P, Randhawa K et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low-and middle-income communities. *Eur Spine J*, 2018.
- Global Burden of Disease 2013 Collaborators (2013) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2013, 386(9995): 743–800.
- Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, Holm LW, Cassidy JD, Guzman J, Côté P, Haldeman S, Ammendolia C, Carragee E, Hurwitz E, Nordin M, Peloso P. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine*, 2008, 33(4 Suppl): 39–51.
- Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, 2010 Dec, 24(6): 769–781.
- Walker BF, Muller R, Grant WD. Low back pain in Australian adults: prevalence and associated disability. *J Manipulative Physiol Ther*, 2004 May, 27(4): 238–244.
- Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014 Jun, 73(6): 968–974.
- Хроническая боль в спине. Клинические рекомендации. Приняты на IV конгрессе врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России 7 ноября 2014 г., Ростов-на-Дону. <http://sevgb6.ru/doc/klinicheskie-rekomendacii/xronicheskaya-bol-v-spine.pdf/>; Chronic back pain. Clinical guidelines. Adopted at the 4th Congress of Primary Health Care Professionals of the South of Russia, 9th Conference of General Practitioners (Family Physicians) of the South of Russia, November 7, 2014, Rostov-on-Don. http://sevgb6.ru/doc/klinicheskie-rekomendacii/xronicheskaya-bol-v-spine.pdf.
- Левин О.С. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбаго-ишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*, 2004, 4: 80–84. /Levin OS. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumbosciatica based on the results of the double-blind, placebo-controlled study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2004, 4: 80–84.
- Ковальчук В.В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. *РМЖ*, 2014, 10: 777–781. /Kovalchuk VV. Use of alflutop as an opportunity to increase the efficacy of conventional therapy for patients with back pain. *BC*, 2014, 10: 777–781.
- Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность Алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-месячное исследование). *Научно-практическая ревматология*, 2004, 5: 33–36. /Khodyrev VN, Golikova LG. Clinical efficacy of alflutop in osteochondrosis of the spine (12-month study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2004, 5: 33–36.
- Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)*, 2010, 2: 26–29. /Danilov AB, Zharkova TR, Akhmetzhanova LT. Analgesic effects of Alflutop therapy for chronic back pain. *Consilium Medicum. Neurologiya i Revmatologiya. (Appendix)*, 2010, 2: 26–29.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

К СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА

Каждый год в мире до 646 тыс. человек умирают от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом. ВОЗ опубликовала прогноз, согласно которому в эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. ожидается доминирование трех штаммов вируса гриппа: два гриппа А – это H1N1 и H3N2, а также грипп В. В этой связи особую актуальность приобретает проблема назначения рациональной этиотропной противовирусной терапии. Ингибиторы нейраминидазы в настоящее время являются препаратами первой линии и рекомендованы ВОЗ для лечения и профилактики гриппа.

Ключевые слова: грипп, ингибиторы нейраминидазы, осельтамивир, резистентность.

N.B. LAZAREVA, MD, M.B. ZURAVLEVA, MD, L.R. PANTELEEEVA, PhD in medicine

Sechenov First Moscow State Medical University

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO PRESENT-DAY INFLUENZA ANTI-VIRAL THERAPY

Up to 646,000 people worldwide die from seasonal influenza-related respiratory illnesses each year. According to new estimates by WHO, the prevalence of three strains of the influenza virus is expected in the 2017-2018 epidemic season: Influenza A (H1N1), A (H3N2), and influenza B viruses. In this regard, the issue of prescribing rational etiotropic antiviral therapy becomes particularly topical. Neuraminidase inhibitors are currently the first line drugs that are recommended by WHO for the treatment and prevention of influenza.

Keywords: influenza, neuraminidase inhibitors, oseltamivir, resistance.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 40 млн заболевших острыми респираторными вирусными инфекциями, 646 тыс. человек умирают от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом. Об этом свидетельствуют новые данные, полученные Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и их глобальными партнерами в сфере здравоохранения. В докладе, опубликованном в журнале The Lancet, эксперты the Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network сообщают, что количество случаев смерти от сезонного гриппа составляет от 291 до 646 тыс. человек в зависимости от тяжести штамма циркулирующего вируса гриппа (4,0–8,8 случаев на 100 000 человек). До сих пор считалось, что этот показатель варьирует от 250 до 500 тыс. человек. Эксперты CDC отмечают, что оценки исключают смертельные случаи во время пандемии гриппа и в результате осложнений, вызванных гриппом, таких как сердечно-сосудистые заболевания. При этом средние показатели расчетной ежегодной летальности от гриппа составляют от 0,1 до 6,4 на 100 000 человек в возрасте 65–74 лет и 17,9–223,5 на 1 000 человек в возрасте старше 75 лет. Максимальные показатели летальности от гриппа наблюдаются в Южно-Африканском регионе (2,8–16,5 случаев на 100 000 человек) и странах Юго-Восточной Азии (3,5–9,2 случаев на 100 000 человек). Также особенно важно отметить, что ежегодно в мире регистрируется 9 243–105 690 летальных исходов от гриппа у детей в возрасте до 5 лет. Органы здравоохранения США предсказывают сложный сезон гриппа 2017/2018, который

только начинается в Северном полушарии [1]. В настоящее время внедряются в практику глобальная и региональные программы по гриппу, в рамках которых осуществляется мониторинг и диагностирование гриппа, принимаются ответные меры на вспышки заболевания, проводятся профилактические мероприятия, в том числе вакцинация, мониторинг чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к противовирусным препаратам.

Вирусы гриппа относятся к ортомиксовирусам, имеют сферическую форму. Внутренняя часть вируса состоит из полимеразного комплекса (РА, РВ1, РВ2), рибонуклеопротеида и матричного протеина. Снаружи вирус покрыт оболочкой с двумя видами поверхностных антигенов – гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА). 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 тип нейраминидазы и 1 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 эпидемиям. 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. В 2009–2010 гг. мир перенес первую в новом тысячелетии пандемию гриппа, вызванную новым (реассортантным) вариантом вируса гриппа А(H1N1)/California/04/2009. Она возникла в условиях достаточно продолжительной одномоментной циркуля-

ции вирусов гриппа разных серотипов – А(Н3N2), А(Н1N1), 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 [2].

Поверхностные антигены обладают способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа. Основной профилактической мерой по предотвращению развития эпидемий является массовая вакцинация населения. Вакцины разрабатываются ежегодно с учетом эпидемиологических данных о циркуляции штамма вируса на данной территории. Однако антигенный дрейф вируса гриппа может произойти уже после создания вакцины на текущий год.

ВОЗ опубликовала прогноз, согласно которому в эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. ожидается доминирование трех штаммов вируса гриппа: два гриппа А – это Н1N1 «Мичиган, A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09», который близок по структуре к свиному гриппу 2009 г., и Н3N2 «Гонконг, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)», а также грипп В «Брисбен, B/Brisbane/60/2008-подобный вирус» [3, 10].

В этой связи Росздравнадзор проверил все регионы РФ на предмет готовности к сезонной эпидемии гриппа. Во всех регионах создан двухнедельный неснижаемый запас антивирусных препаратов и средств индивидуальной защиты. Развернуто более 100 тыс. инфекционных коек специально для больных с вирусными заболеваниями, а также сформированы реанимационные коечные резервы из расчета 200 коек на 1 млн населения. Все реанимационные отделения оснащены необходимым оборудованием, включая аппараты для экстракорпоральной мембранной оксигенации.

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Входными воротами инфекции является респираторный тракт, где вирусы реплицируются и репродуцируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки. При гриппе патологический процесс развивается быстро, вслед за фазой репродукции вируса в клетках дыхательных путей развивается фаза вирусемии с характерными токсическими и токсикоаллергическими реакциями со стороны внутренних органов, прежде всего сосудистой и нервной систем. 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.

Результатом вирусемии, которая длится, как правило, 10–14 дней, является проникновение возбудителя во

внутренние органы. Вирусный антиген определяется в крови, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах и ткани головного мозга. Получены данные о способности вируса гриппа инфицировать лимфоциты и лейкоциты крови человека [4].

Поверхностные антигены обладают способностью к изменчивости, что обуславливает появление новых вирусов гриппа. Основной профилактической мерой по предотвращению развития эпидемий является массовая вакцинация населения

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение микрососудистой системы, возникающее в результате токсического действия вируса. Клинически нарушения микроциркуляции проявляются носовыми кровотечениями, геморрагической сыпью на коже и слизистых, кровоизлияниями во внутренние органы. При гриппе, в отличие от ОРВИ, наиболее выражен интоксикационный синдром. Клинически он характеризуется ознобом или зябкостью, резкой головной болью с локализацией в лобной области и висках, ломотой в мышцах, суставах, неприятными ощущениями при движении глазами или при надавливании на них, светобоязнью, слезотечением, резкой слабостью и вялостью – в первые дни заболевания эти симптомы доминируют над катаральными проявлениями. Головокружение и склонность к обморочным состояниям чаще встречаются у лиц юношеского и старческого возраста, рвота – преимущественно в младшей возрастной группе и при тяжелых формах заболевания у взрослых. У всех больных тяжелой формой нарушается сон, возникает бессонница, иногда – бред.

Уже в первые часы заболевания температура тела может достигать максимальных показателей – 39–40 °С. Снижается температура критически или ускоренным лизисом, продолжительность лихорадки более 5 суток может свидетельствовать о наличии осложнений. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются снижением артериального давления, приглушенностью сердечных тонов с нежным систолическим шумом на верхушке. Частота сердечных сокращений может соответствовать температуре, однако наиболее характерна относительная брадикардия, которая встречается примерно у 40% больных гриппом. Могут быть отмечены изменения на электрокардиограмме: удлинение интервала PQ, снижение или изоэлектричность зубца Т имеют транзиторный характер. Развитие миокардита для гриппа нехарактерно (он встречается редко, чаще в сочетании с аденовирусной, микоплазменной инфекцией и при бактериальных осложнениях).

Заболевание, вызванное различными подтипами вируса гриппа, имеет свои особенности течения и симптоматики, что позволяет провести дифференциальную диагностику. Вирусы эпидемического сезона 2017/2018 гг. «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 – головная боль, жжение в глазах, разбитость, ломота в суставах. Заболевание 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 вируса, 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 °C и выше. Начиная со 2-го дня заболевания возможно развитие вирусной пневмонии, что может повлечь летальный исход [5].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В структуре мероприятий, направленных на улучшение ситуации по ОРВИ и гриппу, одна из важнейших составляющих – рациональная фармакотерапия и профилактика, которая подразумевает комплексный и системный подход с учетом периода эпидемии [10]. На первом, предэпидемическом, этапе особую значимость приобретает комплекс санитарно-оздоровительных мероприятий, средства специфической профилактики (вакцинация) и применение препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма (адаптогены, поливитамины). Во время эпидемического подъема заболеваемости ведущую роль начинают играть этиотропные препараты, которые становятся средствами первой линии защиты и обладают прямым и ингибирующим действием на репродукцию вирусов. Основными требованиями, предъявляемыми к данным лекарственным средствам, являются: широкий спектр противовирусной активности, низкая токсичность, хорошее проникновение в мозговую ткань, отсутствие отрицательного влияния на иммунитет; подавление размножения вируса, сочетаемость с другими лекарственными средствами, доступ-

ность, удобные формы применения, высокая приверженность больного проводимой терапии.

Все противогриппозные препараты условно можно разделить на противовирусные и симптоматические средства. Лечение гриппа обязательно должно проводиться противовирусными препаратами. При появлении типичных симптомов гриппа уже в первые 24–48 ч необходимо использовать противовирусные лекарственные препараты, предназначенные наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты).

Согласно договоренностям со Всемирной организацией здравоохранения в России ведется ежегодный мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов вируса гриппа к применяемым противовирусным препаратам

Необходимо отметить, что имеется целый ряд средств, которые потенциально действуют на различные этапы взаимодействия вируса и клетки: часть из них подавляет внеклеточные вирионы, другие препятствуют проникновению вируса внутрь клетки, третьи ингибируют процессы репликации, сборки вирусов на различных этапах и выход вируса из клетки [11]. Вместе с тем круг препаратов с реальной и достаточной противовирусной активностью, отвечающий вышеуказанным требованиям, прошедший многоцентровые клинические исследования и рекомендованный во всем мире к практическому применению, крайне ограничен. Всемирная организация здравоохранения признает следующие препараты прямого противовирусного действия, применяемые для лечения гриппа: производные адамантана, ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир (Номидес), занамивир) и ингибитор фузии (умифеновир). Римантадин и амантадин являются препаратами первого поколения. В настоящее время к данному классу препаратов у большинства штаммов вируса гриппа выработалась резистентность (до 100% штаммов). Поэтому эта группа противовирусных препаратов малоэффективна при лечении гриппа.

Противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) активны в отношении вируса гриппа А и В. В настоящее время ингибиторы нейраминидазы являются препаратами первой линии и рекомендованы ВОЗ для лечения и профилактики гриппа. Наибольшее распространение получил осельтамивир.

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 уменьшая выраженность воспаления и клинические проявления заболевания. Осельтамивир разрешен для лечения гриппа у детей с 1 года. Также осельтамивир является препаратом выбора при лечении гриппа у беременных. На фоне терапии гриппа осельтамивиром наблюдается более быстрое купирование симптомов заболевания и снижается риск развития осложнений.

Осельтамивир является одним из наиболее безопасных противовирусных препаратов, достаточно редко его прием сопровождается тошнотой, рвотой, нечасто отмечаются головные боли, головокружение, слабость и бессонница, как правило, не требующие отмены терапии. Занамивир обладает низкой биодоступностью, вследствие чего используется только в ингаляционной форме. Препарат способен вызывать першение в горле, редко бронхоспазм, головные боли, головокружение. Уже в сезоне 2007–2008 гг. эксперты подразделения ВОЗ предупреждали о развившейся резистентности к осельтамивиру и занамивиру в различных странах мира. В 2011 г. Международное общество по инфекционным заболеваниям (Бостон, Массачусетс, США) сделало доклад о 25 пациентах в Восточной Австралии, зараженных вирусом «свиного» гриппа (штамм А (H1N1)), устойчивым к широко распространенному препарату осельтамивиру. На данный момент это самый значительный случай распространения вирусов, устойчивых к осельтамивиру [6]. Наиболее распространенным механизмом резистентности со стороны вирусов гриппа является мутация H275Y (или H274Y), которая заключается в замене одного аминокислотного остатка в молекуле нейраминидазы (гистидина) на другой (тирозин) [8]. Согласно договоренностям со Всемирной организацией здравоохранения в России ведется ежегодный мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов вируса гриппа к применяемым противовирусным препаратам. Штаммы вируса гриппа сезона 2014–2015 гг. оказались в 100% случаев резистентными к римантадину, но в 100% случаев чувствительными к осельтамивиру. В течение эпидсезона 2016–2017 гг. также не было обнаружено штаммов вируса гриппа (А(H1N1)pdm09, А(H3N2), вирусы гриппа В), резистентных к осельтамивиру. В этой связи рекомендации CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) и ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, США) в отношении применения противовирусных препаратов во время эпидемического сезона 2017–2018 гг. не претерпели изменений по сравнению с предыдущими годами: основными препаратами для лечения гриппа остаются осельтамивир и занамивир [7, 11].

В то время как в США и странах Европы в качестве противовирусных препаратов для лечения гриппа с высокой степенью доказательности рекомендованы только осельтамивир и занамивир, Российские рекомендации по лечению гриппа (Минздрав РФ, 2017 г., подготовлены Международной ассоциацией специалистов в области

инфекций) содержат более широкий спектр противовирусных лекарственных препаратов, обладающих разной степенью доказательности в отношении эффективности применения при гриппе (табл. 1, 2) [9].

Таблица 1. Лечение легких и среднетяжелых неосложненных форм гриппа в амбулаторных условиях

Лекарственный препарат	Уровень убедительности рекомендаций* (уровень достоверности доказательств**)
Осельтамивир	A (1a). Входит в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Лечебная схема: 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
Занамивир	A (1a). Входит в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Лечебная схема: 2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сутки в течение 5 дней
Умифеновир	A (1b). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа
Метилтионитро-оксидигидротриазолотриазинид натрия (риамилловир)	B (2b). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Лечебная схема: 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней, при необходимости до 7 дней
Имидазолил-этанамид пентандиовой кислоты	B (2b). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. 90 мг 1 раз в сутки в течение 5–7 дней
Интерферон альфа 2b или интерферон гамма	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Интерферон альфа 2b: разовая доза 3000 МЕ, суточная 15000–18000 МЕ (интраназально) в течение 5 дней; интерферон гамма: разовая доза 4000 МЕ, суточная 20000 МЕ (интраназально) до 3 дня от начала болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
Кагоцел	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. 24 мг 3 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 12 мг 3 раза в сутки в течение 2 дней до 4 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
Тилорон	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. По 125 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 125 мг/сут через день (курсовая доза 750 мг) до 3 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
Меглюмина акридонацетат	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. По 4 таблетки на прием в 1, 2, 4, 6 и 8 сутки (всего 20 таблеток)
Оксидигидро-акридинилацетат натрия	B (3). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями. Внутримышечно по 250 мг (4–6 мг/кг веса), курс лечения 5–7 инъекций с интервалом 48 ч

* Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда, в конкретной ситуации.

** Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Таблица 2. Лечение осложненных среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых форм гриппа в стационарных условиях

Лекарственный препарат	Уровень убедительности рекомендаций (уровень достоверности доказательств)
Осельтамивир	A (1a). Рекомендовано незамедлительно после поступления в стационар начать лечение осельтамивиром или занамивиром как высокоэффективными селективными ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В. Осельтамивир назначают внутрь по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. У пациентов с тяжелым или прогрессирующим заболеванием, а также с тяжелой иммуносупрессией, не отвечающих на стандартный режим лечения, целесообразно использование более высоких доз осельтамивира (150 мг два раза в сутки) и более длительного лечения (как минимум 10 дней)
Занамивир	Занамивир рекомендуется в случаях резистентности вируса (H1N1) к осельтамивиру, при отсутствии препарата, беременным и пациентам с тяжелой почечной недостаточностью. Назначают по 2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сутки в течение 5 дней

Существенное влияние на ограниченное использование осельтамивира в России связано с высокой стоимостью оригинального препарата. В 2016 г. был разрешен к медицинскому применению отечественный препарат осельтамивира (торговое название Номидес, МНН осельтамивира фосфат, производитель «Фармасинтез», Россия), подтвердивший в клинических исследованиях биоэквивалентность оригинальному препарату. Цена отечественного препарата существенно ниже оригинального, что открывает более широкие возможности применять препарат как для лечения, так и с профилактической целью.

Занамивир выпускается в форме порошкового ингалятора, 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 искусственной вентиляции легких.

В 2016 г. был разрешен к медицинскому применению отечественный препарат осельтамивира (торговое название Номидес, МНН осельтамивира фосфат, производитель «Фармасинтез»), подтвердивший в клинических исследованиях биоэквивалентность оригинальному препарату

Эффективность всех противовирусных препаратов напрямую зависит от их раннего назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гриппе единственными препаратами, применение которых является оправданным с точки зрения влияния на тяжесть заболевания и риска развития осложнений, являются этиотропные противовирусные препараты. В этой связи противовирусная терапия при гриппе должна назначаться в первые 48 ч, не дожидаясь результатов лабораторной диагностики, и проводиться с применением этиотропных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, так как именно такая стратегия позволит снизить риск развития осложнений у пациента с гриппом.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iuliano D, Roguski K, Chang Y et al. for the Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study www.thelancet.com Published online December 13, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
2. Цветков В.В., Голобоков Г.С. Ингибиторы нейраминидазы – золотой стандарт противовирусной терапии типа А. *Медицинский совет*, 2017, 4: 25-30. / Tsvetkov VV, Golobokov GS. Neuraminidase inhibitors are the gold standard for type A antiviral therapy. *Meditsinskiy Sovet*, 2017, 4: 25-30.
3. Орлова Н.В. Грипп. Диагностика, стратегия выбора противовирусных препаратов. *Медицинский совет*, 2017, 20: 80-86. / Orlova NV. Flu. Diagnosis, a strategy for selecting antiviral drugs. *Meditsinskiy Sovet*, 2017, 20: 80-86.
4. Исаева Е.И., Ровнова З.И., Полякова Т.Г., Вязов С.О. Частота выявления антигенов вирусов гриппа в лимфоцитах периферической крови доноров в зависимости от эпидемической активности вирусов гриппа А и В. *Вопр. Вирус.*, 1993, 4: 146-9. / Isayeva EI, Rovnova ZI, Polyakova TG, Vyazov SO. The frequency of detection of influenza virus antigens in peripheral blood lymphocytes of donors, depending on the epidemic activity of influenza A and B viruses. *Voprosy Virusologii*, 1993, 4: 146-9.
5. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60: 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
7. Hayden FG, de Jong MD. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis*, 2011, 203: 6.
8. Dolin R. Resistance to neuraminidase inhibitors. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: 438.
9. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. МЗ РФ. 2017 г. 86 с. / Guidelines on diagnosis and treatment of influenza. Ministry of Health of Russian Federation. 2017. 86 p.
10. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных Центров ВОЗ в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2016, 4(89): 4-12. / Karpova LS, Popovtseva NM, Stolyarova TP, Stolyarov KA, Sominina AA, Burtseva EI. Analysis of the 2016 flu epidemic and the 2009 flu pandemic based on the data of two WHO National Centers in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*, 2016, 4 (89): 4-12.
11. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 2015, 385(9779): 1729-1737.

НОМИДЕС®

Осельтамивир

**НАДЕЖНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ
и ПРОФИЛАКТИКА
ГРИППА**

Теперь доступно каждому!

Для всей семьи!

Высокое
качество
по доступной
цене



✓ Лечение и профилактика гриппа А, В у взрослых и детей

✓ Прямое действие на вирус гриппа (Механизм действия связан с ингибированием нейраминидазы вируса гриппа)

✓ Беременность и период лактации не являются противопоказаниями

✓ Показан к применению с 3-х лет

✓ Препарат выбора для лечения гриппа
Методические рекомендации, МЗ РФ



ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТЫ

РОЛЬ МЕСТНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлены диагностические и терапевтические аспекты острого тонзиллофарингита (ОТФ) с учетом вирусной и бактериальной этиологии заболевания. Показано, в каких ситуациях требуется назначение системной антибактериальной терапии, рассмотрены различные подходы к оценке этиологии ОТФ, анализа клинических симптомов по шкале Centor, экспресс-диагностики. Подчеркивается, что применение антибиотиков должно быть строго обосновано с учетом доказанной бактериальной этиологии заболевания либо подозрения на нее. В большинстве случаев системная антибактериальная терапия не обязательна, поскольку вирусный тонзиллофарингит встречается гораздо чаще, чем бактериальный. При этом большее значение приобретают препараты для локальной терапии – антисептики, топические антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, позволяющие нивелировать местные проявления воспалительной реакции в глотке. На клинических примерах продемонстрирована эффективность таблетированного препарата Септолете тотал, в состав которого входят нестероидное противовоспалительное средство бензидамин и антисептик цетилпиридиния хлорид.

Ключевые слова: тонзиллофарингит, боль в горле, Септолете® тотал.

V.V. SHILENKOVA, MD, Prof.

Yaroslavl State Medical University

TONSILLOPHARYNGITIS. THE ROLE OF LOCAL ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

The article presents the diagnostic and therapeutic features of acute tonsillopharyngitis (ATP) taking into account the viral and bacterial aetiology of the disease. It discusses the cases when the systemic antibacterial therapy should be prescribed, considers various approaches to assessing the aetiology of ATP, evaluation of clinical signs and symptoms included in the Centor scores and rapid diagnostics tests. It stresses that the use of antibiotics should be strictly justified taking into account the proven bacterial aetiology of the disease or suspicion on the same. In most cases, systemic antibiotic therapy is not necessary, since viral tonsillopharyngitis is more common than bacterial. At the same time, drugs for local therapy - antiseptics, topical antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which reduce local manifestations of inflammatory reaction in the pharynx, become more important. The efficacy of Septotele total tablets containing a non-steroidal anti-inflammatory agent *benzidamine* and an anti-septic agent *cetylpyridinium chloride* is proved on clinical cases.

Keywords: tonsillopharyngitis, sore throat, Septotele® total.

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) во всем мире считается самым распространенным внебольничным инфекционным заболеванием. При этом боль в горле как ведущий симптом, сопровождающий ОТФ на всем протяжении болезни, является самой частой причиной обращения пациента в лечебное учреждение за медицинской помощью и самолечения.

Под ОТФ понимают острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфоидных структур ротоглотки, к которым относятся, прежде всего, небные миндалины, а также фолликулы задней стенки глотки. Иначе говоря, на современном этапе два заболевания (фарингит и тонзиллит), которые ранее считались самостоятельными, объединены в отдельную нозологическую единицу, за исключением случаев, когда пациенту ранее уже была выполнена тонзиллэктомия и небные миндалины отсутствуют [1]. Такой подход к рассмотрению болезни, безусловно, имеет прогрессивное значение, однако требует серьезного обсуждения с тех позиций, что, во-первых, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра термин «острый тонзиллофарингит» отсутствует, и по-прежнему два заболевания – тонзиллит и фарингит представлены отдельно: J02.0 – острый стрептококковый фарингит, J02.8 – острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями, J02.9 – острый фарингит неуточненный, J03.0 – острый

стрептококковый тонзиллит, J03.8 – острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями, J03.9 – острый тонзиллит неуточненный. Во-вторых, термин ОТФ не отражает сути этиологии данного заболевания, что обуславливает необоснованное применение системных антибиотиков либо категорический отказ от них в случаях, когда антибиотики показаны. Первое неизбежно ведет к развитию резистентности причинно-значимых бактерий к антибиотикам, второе может явиться причиной серьезных осложнений с возможной последующей инвалидизацией пациента, а в худшем случае завершиться летальным исходом.

Результаты одного из анонимных опросов 316 врачей из 66 лечебных учреждений амбулаторного звена Турции показали, что системные антибиотики при ОТФ выписываются 79% больных с ОТФ. Однако в большинстве случаев назначение антибиотика все же было обусловлено данными лабораторных исследований. Случаи необоснованного назначения антибактериальной терапии чаще приходились на врачей сельской местности, докторов без последиplomного профессионального образования, т. е. без опыта профессиональной деятельности, и на специалистов тех лечебных учреждений, где зафиксированы наиболее интенсивные визиты фармацевтических компаний, занимающихся продвижением антибиотиков [2].

Другое многоцентровое описательное исследование, проведенное в Испании и оценивающее адекватность терапии почти 600 детей с диагнозом ОТФ, зафиксировало факт назначения системных антибиотиков в 75,5% случаев, в том числе у 78,3% детей до 3-летнего возраста, когда бактериальная природа ОТФ крайне редка. Выбор антибиотика как ведущего направления терапии авторы исследования посчитали неуместным в 56% случаев. Таким образом, как показывает статистика, вирусный ОТФ лечится антибиотиками у трех пациентов из четырех [3]. В связи с этим необходимо проведение образовательной работы среди докторов разных специальностей по тактике ведения больных с ОТФ и обострением хронического тонзиллита.

ОТФ – вовсе не банальное заболевание, как это считают многие пациенты, заболевшие инфекцией с болью в горле. Достаточно перечислить серьезные гнойные осложнения, такие как паратонзиллярный, парафарингеальный и ретрофарингеальный абсцессы, гнойный лимфаденит, которые опасны серьезными последствиями. ОТФ может явиться пусковым моментом для развития у пациента психических нарушений, расстройств движения (хорея, тики, дистония, паркинсонизм), острой ревматической лихорадки, гломерулонефрита, IgA-нефропатии, ревматических болезней сердца, инфекционного неспецифического полиартрита, синдрома стрептококкового шока (Strep TSS) и так называемого ПАНДАС-синдрома (англ. PANDAS, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, детские аутоиммунные нейropsychические заболевания, ассоциированные стрептококковой инфекцией) [4]. Таким образом, подход к терапии заболевания должен быть серьезно обдуманным и основанным, прежде всего, на подтверждении этиологии заболевания, оценке клиники заболевания и динамическом наблюдении за пациентом.

Небные миндалины являются отличным резервуаром для персистирования различных микроорганизмов. Их уникальное строение создает прекрасные условия для анабиоза различных бактерий: гемолитических стрептококков, анаэробных кокков (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*), стафилококков, неспорообразующих анаэробов. Однако чаще всего причиной бактериального ОТФ является β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), или *Streptococcus pyogenes*. По данным Г.З. Пискунова и И.Б. Анготоевой (2014), в этиологической структуре ОТФ у детей на долю БГСА приходится от 30 до 40%, у взрослых – от 15 до 25% [5]. Значительно реже обнаруживаются α -Hemolytic *Streptococci*, β -Hemolytic *Streptococci* C и G2, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Fusobacterium necrophorum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum gonorrhoeae*, хотя стрептококки, в том числе *Streptococcus pyogenes*, а также некоторые анаэробные микроорганизмы могут обнаруживаться в мазках, взятых из небных миндалин у абсолютно здоровых людей [6]. При этом огромная роль в защите организма человека от инфекции заключается в самой структуре эпителия небных миндалин, отличной от других отделов

глотки, например носоглотки, и в активной продукции эпителиоцитами слизистой оболочки миндалин антибактериальных и противовирусных катионных пептидов и секреторного IgA [7]. Тем не менее у больных тонзиллофарингитом гемолитическая и антилизосомальная активность бактериальной флоры небных миндалин выражена намного сильнее, чем у здоровых лиц, что способствует развитию хронического воспаления. Если у здоровых людей стрептококковая флора ингибирует экспрессию факторов патогенности и персистенции симбионтов, так же как и рост стафилококков, то у больных хроническим тонзиллитом, наоборот, стимулирует эти факторы и сама «попадает» под негативное влияние стафилококков [8].

Однако не столько бактерии, сколько вирусы, как уже подчеркивалось выше, в настоящее время считаются ведущими в этиологии тонзиллофарингитов. Исследования тайваньских ученых, обследовавших почти 300 детей с экссудативной формой ОТФ, показали, что БГСА имеет место только в 1% случаев, и все эти дети имели возраст старше 6 лет. Вирусную этиологию заболевания удалось достоверно подтвердить у 47,6% детей, при этом чаще культивировались аденовирус (18,7%) и энтеровирус (16,3%), реже – вирусы гриппа (5,4%), парагриппа (5,1%), простого герпеса типа 1 (2,7%) и респираторно-синцитиальный вирус (0,3%) [9].

Интересно, что роль респираторных вирусов подтверждена в этиологии не только острых, но и хронических аденотонзиллярных заболеваний. Авторитетные исследования, основанные на применении ПЦР для анализа назофарингеального секрета, ткани небных миндалин и периферической крови у детей с хроническим тонзиллитом, показали наличие вирусов в 97,5% случаев. Наиболее часто выявляемыми вирусами были аденовирус – 47,1%, энтеровирус – 40,5%, риновирус – 38%, бокавирус – 29,8%, метапневмовирус – 17,4%, респираторно-синцитиальный вирус – 15,7%. При этом аденовирус, бокавирус и энтеровирус обнаруживались преимущественно в ткани глоточной и небных миндалин, тогда как риновирус чаще определялся в слизистом секрете глотки. Доказано существование прямой зависимости частоты обнаружения вируса от степени гипертрофии миндалин [10]. Данный факт, по-видимому, является одним из основополагающих в патогенезе развития хронического тонзиллита, кроме того, не исключает и частые рецидивы ОТФ у определенной категории пациентов.

Если обратиться к существующим в настоящее время классификациям тонзиллита, то термин «рецидивирующий тонзиллит» вы сможете найти далеко не во всех из них. В частности, классификация Американской академии отоларингологии и хирургии головы и шеи (AAO-HNS) содержит четыре формы тонзиллита: острый, рецидивирующий, хронический тонзиллит и перитонзиллярный абсцесс [11]. При этом до сих пор не существует четких критериев постановки диагноза рецидивирующего тонзиллита. Согласно представлениям ряда авторов, рецидив ОТФ считается самостоятельным эпизодом, не связанным с предыдущим. При этом одни авторы считают, что диа-

гноз рецидивирующего тонзиллита может быть правомочен в случае не менее двух эпизодов в течение года [12]. Из других публикаций следует, что число эпизодов заболевания должно быть не менее 4, 5 или даже 7 в течение одного года, причем каждый из них должен быть зафиксирован в документации и подтвержден диагностическими критериями [13–15].

Важным и, пожалуй, самым сложным в алгоритме ведения пациентов с ОТФ является проведение дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной этиологии заболевания. При этом бактериологический метод считается наиболее оптимальным в плане чувствительности и специфичности, но абсолютно нецелесообразным в амбулаторной практике по временным параметрам (предварительный ответ возможен не ранее чем через 72 ч) и невозможности точного соблюдения техники забора материала (до утреннего туалета полости рта, натошак или через 2 ч после еды, из лакун небных миндалин, а не с медиальной поверхности и пр.).

Простой и доступной для рутинной практики является шкала оценки вероятности стрептококковой этиологии ОТФ, основанная на пяти клинических критериях (табл.).

Таблица. Шкала W.J. McIsaac (1998) для оценки возможной стрептококковой этиологии острого тонзиллофарингита

Критерий		Оценка в баллах
Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$		1
Отсутствие кашля		1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов		1
Отечность миндалин и наличие экссудата		1
Возраст:		
3–14 лет		1
15–44 лет		0
45 и более лет		-1
Баллы	Риск БГСА	Тактика
0	1–2%	Нет необходимости в дальнейшем обследовании
1	5–10%	
2	11–17% 28–35%	Требуется бактериологическое исследование. Назначение антибиотиков показано в случае положительного результата
3		
4 и более	51–53%	Требуется назначение системной антибиотикотерапии

Шкала предложена в 1981 г. R.M. Centor [16], модифицирована в 1998 г. W.J. McIsaac [17] и пользуется огромной популярностью за рубежом. Однако ее не следует считать универсальной, т. к. вероятность выделения БГСА при максимальном наборе баллов немногим превышает 50%.

Единственным выходом из сложившейся ситуации остается экспресс-тестирование секрета с небных минда-

лин и задней стенки глотки на поверхностный антиген БГСА. Метод включен в клинические рекомендации и стандарты оказания медико-санитарной помощи при ОТФ, поскольку обладает высоким уровнем специфичности и чувствительности, до 99%, при условии использования современных тестов третьего поколения [1]. Тем не менее ошибки при экспресс-диагностике не исключены, в частности при вирусном ОТФ на фоне хронического носительства стрептококковой инфекции. Поэтому рекомендуется проводить тест только при наличии клинических симптомов, свидетельствующих о скорей бактериальной, чем вирусной этиологии заболевания: лихорадка, отек небных миндалин или налеты на их поверхности, увеличение и болезненность передних шейных лимфатических узлов, отсутствие кашля [18]. Следует также учитывать, что одной из причин отрицательного экспресс-теста на БГСА при клинических признаках бактериального тонзиллофарингита может быть иная этиология заболевания, обусловленная анаэробной флорой, в частности *Fusobacterium necrophorum*. Чаще всего этот возбудитель встречается у лиц молодого возраста и подростков и способствует развитию рецидивирующих ОТФ и паратонзиллярных абсцессов [19, 20].

Итак, назначение антибиотиков при ОТФ должно быть строго обосновано с учетом доказанной бактериальной этиологии заболевания либо подозрения на нее, а также с учетом персонифицированного подхода в каждом конкретном случае. В большинстве случаев, как показывает практика и клинические исследования, системная антибактериальная терапия не обязательна, поскольку вирусные тонзиллофарингиты встречаются гораздо чаще, чем бактериальные. При этом большое значение приобретают препараты для локальной терапии ОТФ: синтетические антисептики, местные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие не только противовоспалительный эффект, но и анальгезирующий за счет непосредственного содержания в их составе анальгетиков либо снижения выраженности проявлений воспалительной реакции в результате непосредственного воздействия на слизистую оболочку глотки.

Средства для локальной терапии ОТФ выпускаются в виде различных лекарственных форм: спреев, растворов для орошения глотки (полоскания), таблеток, пастилок и леденцов для рассасывания. Выбор лекарственной формы во многом зависит от приверженности самого пациента. Многие из них предпочитают спреи ввиду удобства их применения. Однако таблетки и пастилки обладают большей эффективностью, т. к. медленно растворяются в полости рта, что обеспечивает постепенное высвобождение действующего вещества и длительный контакт его со слизистой оболочкой полости рта, ротоглотки и даже гортаноглотки. Считается, что медленное рассасывание способствует выработке в полости рта большого количества слюны, содержащей натуральные компоненты иммунологической защиты слизистых оболочек от инфекции (лизоцим, секреторные иммуноглобулины, интерферон и пр.) [21].

Считается, что самым перспективным направлением в локальной терапии ОТФ и других воспалительных заболеваний глотки является использование комбинированных препаратов. К таким лекарственным средствам относится Септолете® тотал (Septolette® total, АО «КРКА», Словения) – препарат, содержащий в качестве активных веществ бензидамин, – НПВП, обладающий противовоспалительным, обезболивающим и местно-анестезирующим действием, и цетилпиридиния хлорид – антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений, оказывающий противомикробное, противогрибковое и вирулицидное действие. Из этих двух действующих веществ через слизистые оболочки всасывается только бензидамин, однако его системный эффект ничтожен, а способность проникать вглубь тканей дает большие преимущества при хронических воспалительных заболеваниях глотки, например при хроническом тонзиллите, когда использование системной антибактериальной терапии считается нецелесообразным. Следует также отметить, что всасывание бензидамина намного выше при применении таблетированных форм для рассасывания, чем при использовании стандартных спреев для полости рта и глотки, в чем несомненное преимущество Септолете® тотал таблетированных форм. Препарат можно назначать взрослым и детям с 6-летнего возраста, использовать каждые 3–6 ч, но не более 3–4 таблеток в сутки курсом не более 7 дней. Активные вещества, входящие в состав Септолете® тотал, позволяют быстро и эффективно устранить боль и дискомфорт в горле, о чем свидетельствует представляемое клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С. 23 лет, студентка медицинского университета. Заболела остро. Появились боли в глотке, общее недомогание, легкий насморк, заложенность полости носа,

покашливание. Боли в горле стремительно нарастали, выраженность их еще более усиливалась при глотании. Соматически здорова. В течение двух часов от начала заболевания пациентка осмотрена оториноларингологом. Температура 37,2 °С. По 10-балльной шкале боли в горле оценены как сильные, на 7 баллов. При отоскопии и непрямой ларингоскопии патологии не выявлено. Обращает на себя внимание незначительная отечность слизистой оболочки нижних носовых раковин. В полости носа и носоглотке прозрачный слизистый секрет. Носовая перегородка ровная, носовое дыхание затруднено. Пальпируются безболезненные поднижнечелюстные лимфатические узлы. Небные миндалины несколько отечные, экссудата нет, четко дифференцируются рыхлые, гиперемизированные фолликулы. Отмечается покраснение небных дужек, задней стенки глотки с ярко выраженной инъекцией сосудов слизистой оболочки и мелкими геморрагическими высыпаниями на дужках и небе (рис. а). Последний факт, а также наличие катаральных симптомов (насморк, кашель, субфебрильная температура) в большей степени свидетельствуют о вирусной этиологии заболевания, чем о бактериальной, что подтверждено результатами экспресс-теста на поверхностный антиген БГСА. Пациентке назначен Септолете® тотал по 1 таблетке 4 раза в день, рассасывать, носовой душ 2 раза в день физиологическим раствором, спрей ксилометазолина в нос. В течение двух суток отметила значительное улучшение, температура тела нормализовалась. Выраженность болевого синдрома в горле субъективно оценена в 3 балла (слабые боли). Фарингоскопически – улучшение (рис. б). Через 7 дней констатировано выздоровление. Носовое дыхание восстановилось, выделений из носа нет. Боли в горле исчезли. Фарингоскопическая картина соответствовала норме (рис. в).



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Рисунок. Фарингоскопическая картина ротоглотки пациентки 23 лет. Диагноз «острый тонзиллофарингит»



Четко определяется гиперемия слизистой оболочки небных дужек, задней стенки глотки с ярко выраженной инъекцией сосудов и мелкими геморрагическими высыпаниями на дужках и небе. Небные миндалины отечные, без налетов и экссудата, ярко выражены фолликулы



3-й день от начала приема Септолете тотал. Гиперемия слизистой оболочки ротоглотки менее выражена, геморрагические высыпания отсутствуют



7-е сутки приема Септолете тотал. Слизистая оболочка ротоглотки розовая, без признаков воспаления

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Тонзиллофарингиты: методические рекомендации под редакцией С.В. Рязанцева. М., СПб.: Полифорум Групп, 2014: 40.
2. Canli H, Saatci E, Bozdemir N, Akpinar E, Kiroglu M. The antibiotic prescribing behavior of physicians for acute tonsillopharyngitis in primary care. *Ethiop Med J*, 2006, 44 (2): 139-143.
3. González Fernández N, Herrero-Morín JD, Solís Sánchez G, Pérez Méndez C, Molinos Norriella C, Pardo de la Vega R, Crespo Hernández M. Variability of antibiotic treatment in paediatric acute pharyngotonsillitis in Asturias, Spain. *Arch Argent Pediatr*, 2012, 110(3): 207-213. doi: 10.1590/S0325-00752012000300003.
4. Мальцева Г.С. Особенности стрептококковой инфекции при хроническом тонзиллите. *Consilium Medicum*, 2010, 11: 26-29.
5. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Кулагина М.И., Кравчук А.П. Острый тонзиллит у детей. Диагностика, прогностическое значение, современное лечение. *Consilium Medicum*, 2015, 3: 56-59.
6. Оториноларингология. Национальное руководство под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008: 120-278.
7. Ball S.L. Expression and immunolocalisation of antimicrobial peptides within human palatine tonsils. *J. Laryngol. Otol.*, 2007, 121 (10): 973-978.
8. Соболева Ю.В., Фадеев С.Б. Межмикробные взаимодействия стрептококков с ассоциантами на слизистой оболочке небных миндалин. *Современные проблемы науки и образования*, 2013, 6: 58. Электронный научный журнал. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10827>.
9. Hsieh Tsung-Hsueh, Chen Po-Yen, Huang Fang-Liang, Wang Jiann-Der, Wang Li-Ching, Lin Heng-Kuei, Lin Hsiao-Chuan, Hsieh Hsin-Yang, Yu Meng-Kung, Chang Chih-Feng, Chuang Tzu-Yau, Lee Chin-Yun Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2011, 44: 328-332.
10. Proenca-Modena JL, Pereira Valera FC, Jacob MG, Buzatto GP, Saturno TH, Lopes L, Souza JM, Escremin Paula F, Silva ML, Carezzi LR, Tamashiro E, Arruda E, Anselmo-Lima WT. High rates of detection of respiratory viruses in tonsillar tissues from children with chronic adenotonsillar disease. *PLoS One*, 2012, 7(8): 421-436. doi: 10.1371/journal.pone.0042136.
11. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. <http://www.entnet.org/content/tonsillitis>. Дата обращения 25.11.2017.
12. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LU, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 19(11): CD001802.
13. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics*, 2002, 110: 7-15.
14. Jeong JH, Lee DW, Ryu RA, Lee YS, Lee SH, Kang JO, Tae K. Bacteriologic comparison of tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope*, 2007, 117: 2146-2151.
15. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streibberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2013, 13(3): 339-343. doi: 10.1517/14712598.2013.758711.
16. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*, 1981; 1 (3): 239-246.
17. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*, 1998, 158(1): 75-83.
18. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA and the COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Principles of Judicious Antibiotic Prescribing for Upper Respiratory Tract Infections in Pediatrics. *Pediatrics*, 2013, 132: 1146-1154.
19. Ehlers Klug T, Rusan M, Fuursted K, Ovesen T. *Fusobacterium necrophorum*: most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2009, 49: 1467-1472.
20. Batty A, Wren M.W., Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect*, 2005, 51: 299-306.
21. Зайченко А.В. Боль в горле. Рекомендации клинического провизора. *Фармацевт Практик*, 2013, 2: 38-39.



www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- 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

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА И ОЛОДАТЕРОЛА

У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В настоящее время существенно изменилась концепция лекарственной терапии пациентов с ХОБЛ. Исследования последних лет убедительно демонстрируют преимущества использования двойной бронхолитической терапии при определенных фенотипах ХОБЛ. Данный обзор посвящен анализу клинической и фармакоэкономической эффективности комбинации тиотропия и олодатерола (Спиолто Респимат).

Применение Спиолто Респимата у пациентов с ХОБЛ приводит к улучшению спирометрических показателей, снижению одышки, а также улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, в сравнении с плацебо, а также с монотерапией тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг).

Согласно результатам нескольких проведенных в Европе фармакоэкономических исследований «затраты – полезность», применение препарата Спиолто Респимат по показателям полезности превосходит монотерапию тиотропия бромидом (5 мкг). Помимо этого, было выявлено, что Спиолто Респимат является доминантным в сравнении с препаратом Дуаклир Джентуэйр и комбинацией «тиотропия бромид + салметерол», а также идентичным по показателю «затраты – полезность» с препаратами Ультибро Бризхалер и Аноро Эллипта.

Ключевые слова: ХОБЛ, тиотропия бромид, олодатерол, Респимат, фармакоэкономический анализ.

S.K. ZYRYANOV^{1,2}, PhD, Y.A. GALATONOVA¹

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² Municipal Clinical Hospital no. 24 of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF USING FIXED DOSE DUAL BRONCHODILATOR COMBINATION TIOTROPIUM- OLODATEROL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The paper is devoted to the problem of clinical efficacy and pharmacoeconomic evaluation of Spiolto Respimat.

The results of clinical trials prove that Spiolto Respimat in patients with COPD improves spirometric values, symptoms of dyspnea and health-related quality of life, compared with placebo, tiotropium bromide (5 µg) and olodaterol (5 µg).

According to conducted in European countries pharmacoeconomic analysis «cost-utility» therapy with Spiolto Respimat results in quality-adjusted life-year gained comparing to tiotropium bromide (5 µg). Also Spiolto Respimat is an effective option of COPD therapy comparing to the other combinations of long-acting muscarinic antagonist – long-acting beta2-adrenergic agonist.

Keywords: COPD, tiotropium-olodaterol, Respimat.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [1].

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности по всему миру, что ведет к значительному, все возрастающему экономическому и социальному ущербу [1].

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХОБЛ, комбинированная терапия длительно действующими антихолинергическими препаратами и

длительно действующими β₂-агонистами играет ключевую роль в лечении пациентов с ХОБЛ групп В-D [1].

Соответствующая фармакотерапия при ХОБЛ позволяет уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ, снизить частоту и тяжесть обострений и улучшить общее состояние здоровья и переносимость физической нагрузки [1].

Стоит отметить, что эффективность терапии зависит не только от фармакологических свойств лекарственного средства, но и от способа доставки лекарственного средства в легкие.

В настоящее время для пациентов с ХОБЛ доступно множество различных ингаляторов: дозированные аэрозольные и порошковые ингаляторы (ДАИ и ДПИ), небу-

лайзеры. Каждый из ингаляторов имеет свои преимущества и недостатки. Так, ДАИ характеризуются компактностью, возможностью быстрого проведения ингаляции и низкой стоимостью, однако многие пациенты испытывают трудности при их использовании в связи с необходимостью совершить медленный глубокий вдох с последующей задержкой дыхания, а также в связи со сложностью координации акта вдоха и ингаляции. ДПИ активируются вдохом пациента, поэтому не требуют координации дыхательного акта и ингаляции, однако для проведения ингаляции требуется достаточно быстрый вдох [2]. Также стоимость ДПИ сравнительно высока. Небулайзеры достаточно громоздки, дороги и, как правило, используются менее мобильными пациентами [2].

Так, в каждой ситуации выбор ингалятора проводится индивидуально с учетом особенностей заболевания и предпочтений пациента.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯТОРА РЕСПИМАТ

Ингалятор Респимат, созданный компанией «Берингер Ингельхайм» (Германия), обладает простой ингаляционной техникой и позволяет проводить ингаляцию при спокойном вдохе, при этом не требуется координация вдоха с активацией ингалятора. Простота использования устройства Респимат была подтверждена в ряде исследований по оценке Респимата пациентами. Так, большинство опрошенных пациентов, независимо от возраста, могли уверенно проводить ингаляции с помощью Респимата уже после первого дня использования устройства [3].

Принцип действия Респимата заключается в том, что, используя механическую энергию, он создает медленно движущееся, длительно существующее аэрозольное облако. Содержание мелких частиц (диаметром менее 5,8 мкм) в продуцируемом Респиматом аэрозоле составляет 62% от ингалируемой дозы и превышает данный показатель для ДАИ и ДПИ в 2,5 раза. Средняя скорость перемещения частиц в аэрозольном облаке, генерируемом Респиматом, в сравнении с ДАИ и ДПИ примерно в 5 раз ниже [4–6].

Описанные аэродинамические свойства генерируемого Респиматом аэрозольного облака способствуют лучшей координации ингаляции с дыхательным актом пациента, более значительной в сравнении с другими ингаляторами, депозиции лекарственного средства в нижних дыхательных путях и незначительной депозиции в ротоглотке [5, 6].

В ходе скинтиграфических исследований [7] было подтверждено, что ингалятор Респимат обеспечивает более эффективную доставку лекарственных средств в дыхательные пути в сравнении с ДАИ и ДПИ. Так, применение устройства Респимат почти в два раза повышало доставку флунизолида в легкие относительно ДАИ (44,6 и 26,4% соответственно). Легочная депозиция фенотерола при применении Респимата, ДАИ со спейсером и без спейсера составляла 39,2, 11, 9,9% соответственно. Ротоглоточная депозиция фенотерола, ингалируемого с

помощью Респимата и ДАИ, составляла 37,1 и 71,7% соответственно.

Аналогичные результаты были получены при сравнении применения будесонида с помощью Респимата и Турбухалера: легочная депозиция лекарственного средства составила 46–57 и 14–33% для каждого из ингаляторов соответственно [8].

Таким образом, благодаря лучшей депозиции лекарственного средства в дыхательных путях и более низкой депозиции в ротоглотке, использование устройства Респимат может позволить снизить суточную дозу применяемого лекарственного средства. Это подтверждается результатами ряда РКИ, в частности сравнительных исследований клинической эффективности различных доз тиотропия бромида, ингалируемого с помощью Респимата (1,25, 2,5, 5, 10 и 20 мкг), и стандартной суточной дозы тиотропия бромида, ингалируемого с помощью ХандиХалера (18 мкг). Данные исследования показали, что доза 5 мкг тиотропия бромида при использовании Респимата обеспечивает увеличение показателя ОФВ₁ и плазменные концентрации тиотропия бромида, сопоставимые с дозой 18 мкг тиотропия бромида при применении ХандиХалера. Таким образом, было доказано, что доза тиотропия бромида 5 мкг, ингалируемая с помощью Респимата, по клинической эффективности и показателям фармакокинетики эквивалентна дозе 18 мкг, ингалируемой с помощью ХандиХалера, при схожих параметрах безопасности [9–11].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СПИОЛТО РЕСПИМАТ

Комбинированный препарат Спиролто Респимат содержит длительно действующий антагонист М-холинорецепторов тиотропия бромид и длительно действующий агонист β_2 -адренорецепторов олодатерол и предназначен для поддерживающего лечения ХОБЛ.

Клиническая эффективность препарата Спиролто Респимат была доказана в ряде РКИ, в которых приняли участие 10 000 пациентов [12].

В ходе исследований ОТЕМТО 1 и 2 [13] было показано, что прием препарата Спиролто Респимат в течение 12 недель приводил к значимому улучшению функции внешнего дыхания в сравнении с плацебо и тиотропия бромидом (5 мкг). На фоне терапии Спиролто Респиматом прирост предбронходилатационного ОФВ₁ составлял 160 мл и 28–39 мл относительно плацебо и тиотропия бромида (5 мкг) соответственно.

Применение Спиролто Респимата также приводило к статистически и клинически значимому снижению симптомов одышки по индексу транзитной одышки (TDI) на 2,05 и 1,2 балла (для исследований ОТЕМТО 1 и 2) в сравнении с плацебо и примерно на 0,6 балла в сравнении с тиотропия бромидом (5 мкг). На фоне лечения Спиролто Респиматом одышка снижалась у 53,9% пациентов, в то время как среди пациентов, получавших тиотропия бромид (5 мкг), снижение одышки отмечалось у 41% пациентов. Также на фоне приема препарата Спиролто

Респимат у пациентов отмечалось значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL), относительно плацебо и тиотропия бромидом (5 мкг).

В ходе данного исследования было показано, что применение препарата Спиролто Респимат обеспечивало снижение потребности в экстренной терапии с 3 до 1,8 ингаляций в сутки, а применение тиотропия бромидом (5 мкг) – до 2,4 ингаляций в сутки [13].

В исследовании VIVACITO на фоне 6-недельной терапии препаратом Спиролто Респимат было показано увеличение площади под кривой ОФВ₁ (AUC₀₋₂₄ ОФВ₁) на 280, 110 и 115 мл относительно плацебо, тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) соответственно. Также в сравнении с плацебо, тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) отмечалось значимое увеличение показателей AUC₀₋₃ ОФВ₁, AUC₀₋₁₂ ОФВ₁, AUC₁₂₋₂₄ ОФВ₁, предбронходилатационного ОФВ₁ и достоверное снижение показателей функциональной остаточной емкости и остаточного объема легких [14].

В рамках исследований TONADO 1 и 2, в которых приняли участие более 5 000 пациентов, проводилась сравнительная оценка эффективности препарата Спиролто Респимат, тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) [15]. Препарат Спиролто Респимат относительно тиотропия бромидом (5 мкг) обеспечил прирост показателя AUC₀₋₃ ОФВ₁, равный 117 и 103 мл (для TONADO 1 и 2 соответственно), относительно олодатеролом (5 мкг) – 123 и 132 мл. Увеличение показателя предбронходилатационного ОФВ₁ составило 71 и 50 мл в сравнении с тиотропия бромидом (5 мкг), 82 и 88 мл – в сравнении с олодатеролом (5 мкг). Изменения всех оцениваемых в ходе исследования спирометрических показателей на фоне терапии Спиролто Респиматом достигли порога статистической значимости.

Снижение одышки на фоне приема препарата Спиролто Респимат было статистически значимым и составило 0,36 балла по TDI в сравнении с терапией тиотропия бромидом (5 мкг) и 0,42 балла – с терапией олодатеролом (5 мкг).

Потребность в препаратах экстренной терапии в дневное время составила 0,97 ингаляций в сутки для тиотропия бромидом (5 мкг), 0,87 ингаляций в сутки – для олодатеролом (5 мкг) и 0,76 ингаляций в сутки – для Спиролто Респимата, в ночное время – 1,69, 1,52 и 1,24 ингаляций в сутки соответственно.

В рамках исследований TONADO на фоне применения Спиролто Респимата, тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) было отмечено выраженное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL).

Продолжительность исследований TONADO составила 52 недели и позволила оценить частоту обострений ХОБЛ. Доля пациентов, перенесших одно и более обострение, на фоне терапии Спиролто Респиматом составила 27,7%, на фоне терапии тиотропия бромидом (5 мкг) – 28,8%, на фоне терапии олодатеролом (5 мкг) – 31,9% [15].

В ходе исследований MORACTO 1 и 2 терапия Спиролто Респиматом в течение 6 недель обеспечила в сравнении с плацебо увеличение емкости вдоха на 244 и 265 мл.

Относительно монотерапии тиотропия бромидом (5 мкг) увеличение емкости вдоха составило 114 и 88 мл. В сравнении с монотерапией олодатеролом (5 мкг) прирост емкости вдоха составил 119 и 80 мл [16]. В ходе исследования TORRACITO на 12-й неделе терапии Спиролто Респиматом объем вдоха увеличился на 234 мл в сравнении с плацебо [17]. В рамках данных исследований было показано, что терапия препаратом Спиролто Респимат повышает толерантность пациентов к физической нагрузке в сравнении с плацебо, а также с монотерапией тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) [16, 17].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТА СПИРОЛТО РЕСПИМАТ

Фармакоэкономическая оценка препарата Спиролто Респимат при применении у больных с ХОБЛ была проведена в ряде европейских стран [18–20]. Во всех представленных исследованиях проводился анализ «затраты – эффективность» с помощью модели Маркова.

В рамках используемой модели за основу были взяты результаты исследования TONADO, в соответствии с которыми на фоне терапии у пациентов отмечался временный прирост постбронходилатационного ОФВ₁. Выраженность прироста ОФВ₁ варьировала с учетом применяемой бронходилатационной терапии. Последующее снижение показателей ОФВ₁ происходило фиксированными темпами в зависимости от класса ХОБЛ (в соответствии со спирометрической классификацией GOLD) и независимо от применяемой терапии. Данные о степени снижения спирометрических показателей на основании класса ХОБЛ были получены из 4-летнего исследования UPLIFT [21]. Риск обострений был рассчитан с учетом частоты обострений, возникших у пациентов в течение предыдущих 12 месяцев, на основании данных исследования UPLIFT. Смертность пациентов рассчитывалась на основании сопоставления статистических данных по общей смертности в популяции с данными исследования TIOSPIR [22] о смертности пациентов в зависимости от класса ХОБЛ, возраста и пола.

В качестве критерия полезности был использован индекс QALY (число сохраненных лет качественной жизни). Коэффициенты полезности состояний рассчитывались отдельно для каждого класса ХОБЛ и для случаев обострения ХОБЛ различной тяжести.

В рамках проведения исследований учитывались только прямые медицинские затраты (затраты на бронходилатационную терапию, медицинскую помощь при каждой из стадий ХОБЛ стабильного течения, а также затраты на лечение средних и тяжелых обострений заболевания).

В исследовании, проводимом в Италии, затраты и показатели эффективности дисконтировались по дисконтной ставке 3% [18]; в исследовании, проводимом в Нидерландах, затраты дисконтировались по ставке 4%, показатели эффективности – по ставке 1,5% [19]; в исследовании, проводимом в Великобритании, ставка дисконтирования составила 3,5% как для затрат, так и для показателей эффективности [20].

Временной горизонт для всех исследований составлял 15 лет и был разбит на циклы продолжительностью 1 месяц.

В Италии был выполнен сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата Спирива Респимат и препарата Спирива Респимат в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ [18]. По завершении 15-летнего горизонта анализа полезность препарата Спирива Респимат для 1 пациента с учетом дисконтирования составила 7,43 QALY при затратах 27 598 евро, для препарата Спирива Респимат – 7,27 QALY при затратах 26 431 евро. Рассчитанный показатель ICUR (инкрементальный коэффициент «затраты – полезность») с учетом дисконтирования составил 7 518 евро/QALY и был значительно ниже порога готовности платить, принятого в данной стране. Таким образом, применение препарата Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ было признано затратно-эффективным.

В рамках фармакоэкономического исследования, проводимого в Нидерландах, выполнялся сравнительный анализ применения препаратов Спирива Респимат и Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ [19]. На момент окончания горизонта анализа с учетом дисконтирования в пересчете на 1 пациента полезность препарата Спирива Респимат составила 7,62 QALY при затратах 25 002 евро. Показатель QALY для препарата Спирива Респимат составил 7,55 QALY при затратах 24 494 евро.

Для препарата Спирива Респимат показатель ICUR с учетом дисконтирования составил 5 981 евро/QALY, терапия препаратом Спирива Респимат была признана затратно-эффективной.

В Великобритании осуществлялся анализ фармакоэкономической эффективности препарата Спирива Респимат в сравнении с 4 комбинациями длительно действующих антагонистов М-холинорецепторов и длительно действующих агонистов β_2 -адреноцепторов: Ультибро Бризхалер (гликопиррония бромид + индакатерол), Аноро Эллипта (вилантерол + умеклидиния бромид), Дуаклир Джелуэйр (аклидиния бромид + формотерол) и комбинированной терапией тиотропия бромидом и салметеролом [20].

Для фармакоэкономического анализа, проводимого в Великобритании, в отличие от двух представленных выше исследований, прирост показателя ОФВ₁ у пациентов оценивался на фоне 2-недельной терапии анализируемыми препаратами, данные по спирометрическим показателям были получены из сравнительного анализа различных схем терапии. Последующее снижение показателя ОФВ₁ по завершении 2-недельной терапии оценивалось аналогично исследованиям, представленным выше.

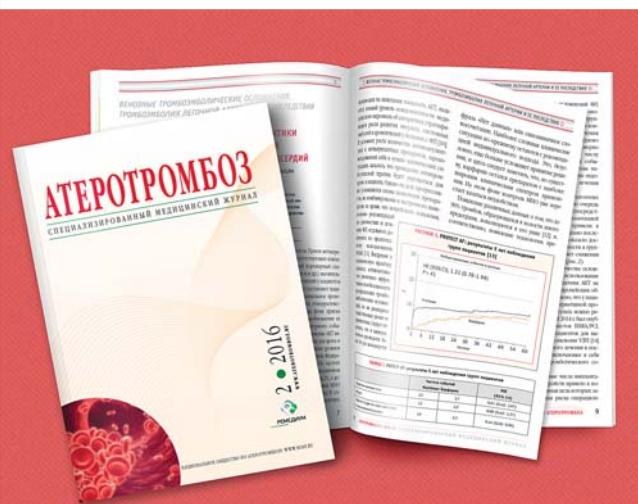
По окончании 15-летнего горизонта исследования было выявлено, что показатели полезности препаратов Ультибро Бризхалер, Аноро Эллипта и Спирива Респимат были равными при одинаковых затратах. Таким образом,

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама



www.asurgery.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

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

препараты показали идентичную фармакоэкономическую эффективность.

Полезность препарата Дуаклир Джентуэйр, в сравнении с препаратом Спиолто Респимат, в пересчете на 1 пациента была ниже на 0,15 QALY при превышении затрат на 754 фунта стерлингов. Таким образом, терапия препаратом Спиолто Респимат являлась доминантной в сравнении с терапией препаратом Дуаклир Джентуэйр.

Показатели полезности комбинированной терапии тиотропия бромидом и салметеролом и препарата Спиолто Респимат были равны, однако затраты, ассоциированные с терапией тиотропия бромидом и салметеролом, были выше таковых для Спиолто Респимата. В связи с этим препарат Спиолто Респимат являлся доминантным в сравнении с комбинацией «тиотропия бромид – салметерол».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что применение препарата Спиолто Респимат у больных с ХОБЛ в сравнении с плацебо, а также с монотерапией тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) достоверно улучшает спирометрические показатели, снижает одышку, а также улучшает качество жизни, связанное со здоровьем. Также

было выявлено, что риск обострений у пациентов с ХОБЛ достоверно ниже в сравнении с монотерапией тиотропия бромидом (5 мкг).

Результаты ряда проведенных в Европе фармакоэкономических исследований с помощью метода «затраты – полезность» показали, что терапия препаратом Спиолто Респимат по показателям полезности превосходит монотерапию тиотропия бромидом (5 мкг) и является затратно-эффективной в условиях систем здравоохранения стран, в которых проводилось исследование.

При сравнении с другими комбинациями длительно действующих антагонистов М-холинорецепторов и длительно действующих агонистов β_2 -адренорецепторов было выявлено, что препарат Спиолто Респимат является доминантным в сравнении с препаратом Дуаклир Джентуэйр и комбинированной терапией тиотропия бромидом и салметеролом, а также идентичным по показателю «затраты – полезность» с препаратами Ультибро Бризхалер и Аноро Эллипта.

Таким образом, было выявлено, что Спиолто Респимат является фармакоэкономически обоснованным вариантом поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ХОБЛ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. <http://goldcopd.org/>.
- Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Resp Rev*, 2005, 14: 102–108.
- Hodder R, Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat® Soft Mist™ Inhaler. *Int J of COPD*, 2009, 4: 381–390.
- Spiolto Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution [summary of product characteristics]. 2016. http://mri.medagencies.org/download/NL_H_3157_001_.
- Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J of Aerosol Med*, 2005 September, 18(3): 273–282.
- Ram FSF, Carvallo CR, White J. Clinical effectiveness of the Respimat® inhaler device in managing chronic obstructive pulmonary disease: evidence when compared with other handheld inhaler devices. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 129–139.
- Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and fluticasone delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest*, 1998, 113(4): 957–963.
- Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med*, 2005, 18(3): 264–272.
- Calverley PM, Könen-Bergmann M, Richard F, Bell S, Hohlfeld JM. Tiotropium Respimat Versus HandiHaler: Comparison of Bronchodilator Efficacy of Various Doses in Clinical Trials. *Adv Ther*, 2016 May, 33(5): 786–93.
- Caillaud D, Le Merre C, Martinat Y, Aguilaniu B, Pavia D. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Int J of COPD*, 2007, 2(4): 559–565.
- Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. tiotropium 5microg via Respimat and 18 microg via handi-haler, efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir. Med*, 2010, 104(2): 228–236.
- Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 3163–3177.
- Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*, 2015, 109(10): 1312–1319.
- Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hébert J, Grönke L, Hamilton A et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 32: 53–59.
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Björner L, Derom E, Ferguson G et al. Tiotropium and olodaterol fixed dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 969–979.
- O'Donnell D, Casabur R, De Sousa D, Xue W, Frith P, Hamiltonet A et al. Effects of 6 weeks' treatment with once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on inspiratory capacity and exercise endurance in patients with COPD: The Moraceto™ studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191: A3972.
- Maltais F, Iturri JB, Kirsten AM, Singh D, Hamilton A, Tetzlaff K et al. Effects of 12 weeks of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on exercise endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2014, 44(Suppl 58): 238.
- Selya-Hammer C, Gonzalez-Rojas GN, Baldwin M, Ternouth A, Miravittles M, Maureen Rutten-van Mölken M. Development of an enhanced health-economic model and cost-effectiveness analysis of tiotropium + olodaterol Respimat® fixed-dose combination for chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(5): 391–401.
- Job FM van Boven, Kocks WHJ, Postma JM. Cost-effectiveness and budget impact of the fixed-dose dual bronchodilator combination tiotropium-olodaterol for patients with COPD in the Netherlands. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016 Sep 19, 11: 2191–2201.
- Tebboth A, Ternouth A, Gonzalez-Rojas N. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium + olodaterol fixed dose combination versus other LAMA + LABA combinations in patients with COPD. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2016 Nov 7, 8: 667–674.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1543–1554.
- Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, et al. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res*, 2013, 14: 40.

Н.Г. БЕРДНИКОВА, к.м.н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

С ПОЗИЦИЙ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Несмотря на многочисленные мероприятия, усилия здравоохранения и научные достижения, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп по-прежнему остаются плохо контролируемыми заболеваниями. Это обусловлено полиэтиологичностью вирусов, смешанным характером инфекций, отсутствием специфической терапии, за исключением вакцинации против гриппа, изменчивостью антигенных свойств вирусов, высокой контагиозностью и развивающейся резистентностью к противовирусным препаратам.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, комбинированная терапия, ТераФлю.

N.G. BERDNIKOVA, PhD in medicine, I.M. Sechenov Moscow Medical University I.M. I.V. Davydovsky City Clinical Hospital I.B. of the Moscow Department of Health

COMBINATION THERAPY FOR ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS FROM THE PERSPECTIVE OF A CLINICAL PHARMACOLOGIST

Despite numerous activities, healthcare efforts and scientific advances, acute respiratory viral infections (ARVIs) and influenza remain poorly controlled diseases. This is due to the polyethyologicity of viruses, the mixed nature of infections, the lack of specific therapy, except for vaccination against the flu, virus antigenic variation, high contagiousness and development of anti-viral drug resistance.

Keywords: acute respiratory viral infection, combination therapy, Theraflu.

Ежегодно, по данным ВОЗ, каждый взрослый человек в среднем заболевает ОРВИ 2–4 раза в год, школьник – 4–5 раз, дошкольники – до 6 раз, а ребенок первого года жизни имеет от 2 до 12 эпизодов респираторной инфекции. Ежегодно ОРВИ вызывают временную нетрудоспособность у 20% жителей России (2/3 приходится на детский возраст) [1, 2]. Во всех странах экономические составляющие заболеваемости ОРВИ характеризуются прежде всего непрямыми затратами, которые включают затраты, связанные с отсутствием на рабочем месте работника по причине болезни или в связи с уходом за больным, экономическими потерями, обусловленными снижением производительности труда, потерями, связанными с преждевременным наступлением смерти. Прямые затраты включают расходы на оказание медицинской помощи, содержание в ЛПУ или стационарное лечение, медикаментозное лечение, лабораторно-инструментальные исследования и т.д. Увеличение прямых затрат также связано с несвоевременной и нерациональной терапией ОРВИ, необоснованным использованием антибиотиков, а также рисками возникновения нежелательных лекарственных реакций и нередко необходимостью в медикаментозных мероприятиях для их устранения. Так, в 2014 г. в РФ на долю ОРВИ и гриппа приходилось 40% суммарной длительности листов нетрудоспособности, при этом экономический ущерб составлял почти 400 млрд руб. в год (от острой инфекции

верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации и гриппа ущерб составил 376,93 млрд руб.), а в 2015 г. ущерб превысил 450 млрд руб. в год, что определяет стабильное 1-е место экономических потерь с 2005 г. [1, 2]. Проблема значительного социально-экономического ущерба от всего комплекса респираторных инфекций обусловлена не столько вспышками гриппа, сколько высокой заболеваемостью другими ОРВИ в течение всего года, затрагивающими большую часть жителей мегаполиса, которые наиболее подвержены простудным заболеваниям.

Наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, энтеровирусы, а также смешанные инфекции. Грипп, для которого характерно более тяжелое течение и развитие серьезных осложнений, выделяют из общей рубрики ОРВИ. Чаще всего ОРВИ вызываются риновирусной инфекцией, при этом ее этиологическое значение возрастает в осенне-зимний период до 80%. Заболеваемость риносинцитиальной вирусной инфекцией невысока и не связана с сезонностью. На долю гриппа приходится лишь 5–15% случаев ОРВИ с преимущественным пиком заболеваемости в зимние месяцы [3, 4]. Следует отметить, что этиологическая структура непостоянна и может меняться от сезона к сезону. В РФ в целом эпидсезон гриппа и ОРВИ 2016–2017 гг. характеризовался умеренной интенсивностью и длительностью эпидемического

подъема заболеваемости, отсутствием тяжелых форм у привитых против гриппа лиц, а также невысокой летальностью, обусловленной в основном поздним обращением за медицинской помощью и наличием сопутствующих хронических заболеваний, определяющих тяжесть заболевания. Сдерживанию интенсивности распространения заболеваний гриппом и ОРВИ способствует своевременное проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий. В ходе подготовки к эпидемическому сезону 2015–2016 гг. в целом по России было привито более 44,9 млн человек, что составило 31,3% от общей численности населения страны, что значительно превысило охват населения по сравнению с предыдущими годами, когда вакцинопрофилактика не превышала 10–12% [5].

Возбудители ОРВИ обладают высоким сродством к слизистой оболочке верхних дыхательных путей. После проникновения вирусных возбудителей в клетки эпителия респираторного тракта происходит их репликация и развитие локальной воспалительной реакции. Затем всасывание в системный кровоток продуктов воспаления и клеточного распада приводит к системным токсическим проявлениям. В результате этих процессов развивается типичный для ОРВИ симптомокомплекс. Вместе с тем имеют место системные проявления: лихорадка, головная боль, слабость, адинамия, миалгии, артралгии – и местные проявления: ринорея, кашель, боли или першение в горле, осиплость голоса и др. (табл.). То, что не все симптомы развиваются в каждом случае простуды, не противоречит представлению об ОРВИ как о мульти-симптомном заболевании. Выраженность отдельных симптомов и тяжесть течения во многом зависит от типа вируса. При этом изолированное развитие какого-либо симптома (например, только тонзиллофарингит или только заложенность носа) ставит под сомнение диагноз «простуда».

В 2014 г. в РФ на долю ОРВИ и гриппа приходилось 40% суммарной длительности листов нетрудоспособности, при этом экономический ущерб составлял почти 400 млрд руб. в год

Большинство заболевших ОРВИ в легкой форме к врачу не обращаются и продолжают ходить на работу и вести обычный образ жизни. Относительная доброкачественность и кратковременность течения заболевания способствуют самолечению народными и/или безрецептурными средствами, поэтому больные не обращаются за медицинской помощью, в связи с чем уровень истинной заболеваемости ОРВИ остается неизвестным. Длительность неосложненной ОРВИ составляет 1–1,5 недели, однако промедление и отсутствие адекватного лечения с первых часов/дней заболевания может привести к развитию тяжелых осложнений, особенно у пациентов с коморбидностью. Бактериальные суперинфекции являются частым следствием ОРВИ, в связи с чем вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и некоторые другие

Таблица. Дифференциальная диагностика ОРВИ и гриппа

Клинические характеристики	ОРВИ	Грипп
лихорадка	Т 37,5 °С, редко 38 °С	Внезапное повышение Т > 38 °С
головная боль	нет или умеренная	выраженная
миалгия/артралгия	нет или умеренная	выраженная
интоксикация	слабая	выраженная
слабость	нет или умеренная	выраженная
поражение респираторного тракта	трахеит, сухость, першение в горле, гиперемия зева	ринит, ларингит, гиперемия зева
боль в горле	часто	часто
ринорея	умеренная	резко выраженная
кашель	не выражен	часто, непродуктивный
боль в глазах	слезотечение	боль/резь в глазах, светобоязнь, жжение
конъюнктивит	часто	часто
продолжительность	5–10 дней	до 10 дней
осложнения	острый отит/синусит	острый бронхит/пневмония

вирусные агенты определяют заболеваемость пневмонией, риносинуситом и средним отитом. Также вирусное поражение дыхательных путей зачастую приводит к обострению хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ и БА), что нередко является причиной госпитализации этих пациентов. Возможны осложнения со стороны верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью печени и почек, у пациентов с онкологическими заболеваниями и/или на фоне лучевой или полихимиотерапии, т.е. у иммунокомпрометированных пациентов. Грипп характеризуется труднопредсказуемым течением и быстроразвивающимися жизнеугрожающими осложнениями (пневмонии различного генеза, острый респираторный дистресс-синдром, токсический геморрагический отек легких, острая дыхательная недостаточность, острая циркуляторная недостаточность, инфекционно-токсический шок, отек головного мозга, менингит, энцефалит и др.). Обычно вирусные (гриппозные) или вирусно-бактериальные пневмонии имеют тяжелое течение, сопровождаются деструкцией и нередко являются причиной летального исхода. Постгриппозные бактериальные пневмонии развиваются через одну-две недели и имеют более благоприятный прогноз. Еще одним осложнением вирусной инфекции является развитие острого или обострение хронического риносинусита или среднего отита. На бактериальную этиологию заболевания будут указывать сохраняющиеся симптомы более 7 дней, что является показанием к проведению антибактериальной терапии.

Профилактика заболеваемости и фармакотерапия вирусных инфекций – это комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, сокращение периода болезни и предупреждение осложнений при ОРВИ и гриппе. Важная роль отводится комплексу санитарно-оздоровительных мероприятий, применению специфической профилактики (вакцинация) и использованию препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма (иммунокорректоры, адаптогены, поливитамины). Одним из важнейших способов эффективного предотвращения распространения инфекций воздушно-капельным механизмом является стимуляция специфической и неспецифической резистентности организма. Специфический иммунитет возможно получить только в отношении вируса гриппа с помощью вакцинации. Однако, несмотря на прилагаемые усилия, эффективность вакцинопрофилактики весьма варьирует в зависимости от охвата населения, возраста, общего состояния здоровья вакцинируемых. Наиболее уязвимы для вирусов лица крайних возрастных групп, пациенты с коморбидностью, вторичной иммуносупрессией, хроническими бронхолегочными заболеваниями и лор-патологией. Профилактика риновирусной инфекции путем вакцинации не осуществляется, при этом заболеваемость значительно превышает заболеваемость гриппа, что заставляет искать другие, неспецифические методы. Несмотря на рост количества противовирусных средств и иммуномодуляторов, рекомендованных для профилактики и лечения ОРВИ, почти всегда они используются в период развития симптомов и – крайне редко – для экстренной профилактики [6,7].

Наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, энтеровирусы, а также смешанные инфекции

Во время эпидемического подъема заболеваемости ведущую роль начинают играть этиотропные препараты, которые становятся средствами первой линии защиты и обладают прямым и ингибирующим действием на репродукцию вирусов. При появлении типичных симптомов гриппа или ОРВИ уже в первые 24–48 ч необходимо использовать средства, предназначенные для интенсивной терапии (противовирусные препараты, интерфероны и их индукторы), наряду с симптоматической терапией (противокашлевые, жаропонижающие, бронхолитические, антигистаминные препараты). Сегодня в нашем арсенале имеется целый ряд этиотропных средств, которые действуют на различные этапы взаимодействия вируса и клетки. К этим механизмам относятся: подавление внеклеточных вирионов, предотвращение проникновения вируса внутрь клетки, ингибирование процессов репликации, сборки вирусов на различных этапах и выход вируса из клетки [1, 4, 8]. Регистрация ЛС и длительный опыт применения не всегда служит убедительным доводом в пользу его высокой эффективности и

дальнейшего применения. Несмотря на отечественные рекомендации и методические указания по лечению ОРВИ и гриппа в РФ, количество противовирусных препаратов, прошедших многоцентровые клинические исследования и рекомендованных во всем мире к практическому применению, крайне ограничено. К данным препаратам относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), блокаторы М2-белка вируса гриппа А (римантадин).

Одним из важнейших способов эффективного предотвращения распространения инфекций воздушно-капельным механизмом является стимуляция специфической и неспецифической резистентности организма

Противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) – активны в отношении вируса гриппа А и В. Хорошо известно об исследованиях эффективности и безопасности этих препаратов, а также о высоком уровне доказательности, что позволило включить их во все международные и отечественные рекомендации по лечению гриппа. Однако дальнейшие наблюдения принесли некоторые разочарования. Так, в Кокрейновском обзоре – 2015 продемонстрировано, что оба лекарства сокращали продолжительность симптомов гриппоподобного заболевания менее чем на один день, осельтамивир не влиял на число госпитализаций, а сообщения о влиянии на пневмонии и другие осложнения гриппа были ненадежны [10]. Крупный метаанализ, включающий 74 исследования (2012 г.), свидетельствует, что пероральный прием осельтамивира и назначение занамивира в ингаляции могут обеспечивать несколько более лучшие результаты лечения в сопоставлении с отсутствием лечения гриппа [11].

В повседневной клинической практике акцент в лечении ОРВИ делается на применении симптоматических лекарственных средств, направленных на ликвидацию основных проявлений заболевания. В качестве симптоматической терапии используются несколько классов лекарственных средств: жаропонижающие, обезболивающие, антигистаминные, витамины [4]. Наличие в аптечной сети комбинированных препаратов для симптоматического лечения ОРВИ и гриппа облегчает жизнь врачам, провизорам и пациентам. Разнообразие симптомов ОРВИ определяет обширность списка симптоматических средств. С одной стороны, отсутствует необходимость лечить какой-либо отдельный симптом ОРВИ, с другой – назначение большого количества препаратов приводит к полипрагмазии, неудобству, психологическому дискомфорту со стороны пациента, дополнительным финансовым затратам и, как следствие, потере комплаенса.

Лихорадка, головная боль, артралгия и миалгии при ОРВИ требуют применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые наряду с жаропонижающим действием обладают анальгетиче-

ским эффектом. Назначая жаропонижающие средства, необходимо учитывать, что лихорадка до определенного момента является защитно-приспособительной реакцией: при температуре 37,5–38 °С более эффективно протекает противовирусный иммунный ответ и подавление репликации вирусов. Если температура повышается более 38 °С, то лихорадка становится фактором эндогенного повреждения организма. В такой ситуации, а также при выраженных головной боли, артралгии, миалгии и у пациентов с коморбидностью требуется незамедлительное назначение анальгетиков/антипиретиков. При выборе такого препарата следует руководствоваться следующими критериями: быстротой и длительностью действия, безопасностью и эффективным уменьшением боли и температуры. Наилучшим образом этим качествам отвечает ибупрофен и парацетамол. Ибупрофен является классическим неселективным ингибитором циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) на периферическом уровне. У парацетамола выраженное анальгетическое действие связано с его способностью накапливаться в центральной нервной системе, головном и спинном мозге и влиять на центр боли и терморегуляции в гипоталамусе. Отсутствие ингибирующего эффекта в отношении ЦОГ-1 определяет незначительные риски ulcerогенного действия и диспепсии. В отличие от ацетилсалициловой кислоты и других групп НПВП, парацетамол не провоцирует бронхоспастические реакции у предрасположенных пациентов (аспириновый вариант БА). В отличие от метамизола парацетамол не обладает гепатотоксическим действием и не имеет таких побочных эффектов, как агранулоцитоз, апластическая анемия [12,13].

Известным фактом является повышение уровня гистамина при вирусных инфекциях до значений, характерных для аллергических заболеваний. Гистамин является медиатором не только аллергического, но и инфекционного воспаления, что служит обоснованием для использования антигистаминных препаратов, уменьшающих отек тканей. В качестве средства выбора следует отдавать предпочтение селективным препаратам второго поколения, т.к. они не обладают седативным эффектом, не влияют на реологию слизи, не сгущают мокроту, к ним медленнее развивается тахифилаксия и их можно безопасно использовать у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, глаукомой и аденомой предстательной железы [13].

Комбинированные симптоматические средства позволяют существенно упростить процесс самолечения – одна таблетка, капсула или пакетик против всех основных симптомов болезни. В состав комбинированных препаратов для симптоматической терапии ОРВИ и гриппа могут входить следующие компоненты: анальгетик/антипиретик, деконгестант, антигистаминное средство, аскорбиновая кислота, кофеин, противокашлевое средство. Компоненты подобраны таким образом, чтобы устранить практически все симптомы ОРВИ – лихорадку, заложенность носа, ринорею, неприятные ощущения в носоглотке и гортани, кашель, слабость. Тем не менее

любая схема лечения заболевания должна быть оценена с позиций необходимости, эффективности и безопасности. Учитывая безрецептурный отпуск таких препаратов, фармацевты и работники аптеки должны быть уверены в рациональности фиксированных комбинаций, что позволит им осуществлять безопасное консультирование посетителей аптек. Кроме удобства применения, комбинированные препараты обладают более низкой стоимостью, чем набор различных лекарственных средств. Одной из наиболее удачных линеек в данной группе являются препараты ТераФлю: ТераФлю от гриппа и простуды, ТераФлю Экстра, ТераФлю ЭкстраТаб. Компонентами

В повседневной клинической практике акцент в лечении ОРВИ делается на применении симптоматических лекарственных средств, направленных на ликвидацию основных проявлений заболевания

ТераФлю от гриппа и простуды Лимон являются парацетамол 325 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10 мг, фенирамина малеат 20 мг, аскорбиновая кислота 50 мг. Помимо основных симптоматических препаратов, таких как парацетамол, фенирамин и фенилэфрин, дополнительное включение в состав аскорбиновой кислоты позволяет стимулировать выработку эндогенного интерферона, компенсировать влияние оксидативного стресса и оказывать иммуномодулирующие эффекты [14]. Также аскорбиновая кислота обеспечивает ангиопротективный эффект, уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление. Как и у любого лекарственного средства, у ТераФлю существуют противопоказания и риски возникновения нежелательных межлекарственных взаимодействий. Однако непродолжительный прием препарата 2–3 раза в день после еды в течение 3 дней существенно уменьшает возможности возникновения нежелательных эффектов. На сегодняшний день комбинированный препарат ТераФлю от гриппа и простуды выпускается в виде порошка со вкусом лимона и вкусом лесных ягод. Растворимые формы лекарственных препаратов (порошки) имеют существенные преимущества в случаях возникновения проблем с проглатыванием больших таблеток или капсул. Таким образом, комбинированный препарат ТераФлю с учетом его состава может применяться в качестве универсального симптоматического и этиотропного лечения простудных заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом, насморком, заложенностью носа. Один пакетик ТераФлю Экстра Лимон содержит парацетамол 650 мг, фенирамина малеат 20 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10 мг. Комбинированное средство, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами, оказывает жаропонижающее, анальгезирующее, сосудосуживающее действие, устраняет симптомы простуды, а также сужает сосуды носа, устраняет отек слизистой оболочки полости носа и носоглотки. ТераФлю® Экстра выпускает-

ся в виде порошка с ароматами «Лимон» и «Яблоко и Корица». Кроме того, препарат выпускается и в виде таблеток. Каждая таблетка ТераФлю® ЭкстраТаб содержит парацетамол 650,0 мг, хлорфенамина малеат 4,0 мг, фенилэфрина гидрохлорид 10,0 мг. Действие препарата обусловлено входящими в его состав компонентами.

Комбинированный препарат ТераФлю с учетом его состава может применяться в качестве универсального симптоматического и этиотропного лечения простудных заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом, насморком, заложенностью носа

Парацетамол оказывает жаропонижающее действие, блокируя циклооксигеназу преимущественно в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Парацетамол не влияет на синтез простагландинов в периферических тканях, не оказывая,

таким образом, отрицательного влияния на водно-солевой обмен (задержка Na⁺ и воды) и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Фенилэфрин – альфа-адреномиметик, суживает сосуды, устраняет отечность и гиперемия слизистой оболочки полости носа, носоглотки и придаточных пазух носа, уменьшает экссудативные проявления (насморк). Хлорфенамин – блокатор H₁-гистаминовых рецепторов, подавляет симптомы аллергического ринита: чиханье, насморк, зуд глаз, носа, горла.

Различные лекарственные формы препаратов линейки ТераФлю позволяют выбрать пациентам наиболее удобный для них вариант употребления препарата: порошок для приготовления раствора либо таблетки. Также комбинированные препараты не только имеют выгодные фармакоэкономические характеристики, но и позволяют избежать приема многочисленных симптоматических препаратов, что повышает приверженность. 

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Шестакова И.В. Противовирусные препараты для лечения гриппа с позиций доказательной медицины. II Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика», 25–26 мая 2016 г., Москва./ Shestakova IV. Antiviral drugs for the treatment of influenza from the standpoint of evidence-based medicine. The 2nd Intersociety Research and Practical Conference Infectious Diseases: Actual Issues, Treatment and Prevention, May 25–26, 2016, Moscow.
- Попова А.Ю. Об эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРВИ и мероприятиях по обеспечению готовности субъектов Российской Федерации к предстоящему эпидсезону. Материалы Всероссийской межведомственной конференции по вопросам профилактики заболеваний органов дыхания в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2016–2017 г. Режим доступа: <http://www.rosпотреbnadzor.ru/> Popova AYU. Epidemiological updates on influenza and ARVI and scaling up readiness measures to the upcoming epidemiological season across all the Russian Federation subjects. Materials of the All-Russian Intersociety Conference on the issues of the prevention of respiratory diseases for the period of increased incidence of influenza and ARVI in 2016–2017. Access mode: <http://www.rosпотреbnadzor.ru>.
- Мэскел Н., Милар Э. Руководство по респираторной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 234–240. /Maskel N, Milar E. A guide on respiratory medicine. M.: GEOTAR Media, 2014: 234–240.
- Селькова Е.П., Каляужин О.В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. МИА, 2015. / Selkova EP. Kalyuzhin OV. ARVI and flu. To help the practitioner. MIA 2015
- Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 3 июня 2016 г. № 70 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2016–2017 годов». Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 70 On Measures for the Prevention of Influenza and Acute Respiratory Viral Infections in 2016–2017 Epidemiological Period, dated June 3, 2016.
- Дешева Ю.А., Панченко А.В. Возможности снижения острой заболеваемости методами неспецифической профилактики ОРВИ в эпидемический период. *Политикина. Болезни органов дыхания*, 2016, 4: 60–62. Desheva YuA, Panchenko AV. Reduction in the acute incidence using nonspecific prophylaxis of ARVI in the epidemic period. *Poliklinika. Bolezni Organov Dyhaniya*, 2016, 4: 60–62.
- Рыкова С.М. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum. Пульмонология*, 2012, 3(14): 26–30. /Rykova SM. Rational pharmacotherapy for acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum. Pulmonologiya*, 2012, 3 (14): 26–30.
- Рациональная фармакотерапия острой респираторной инфекции при оказании первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации №6. 2015. /Rational pharmacotherapy of acute respiratory infection in the provision of primary health care. Methodical guidelines No 6. 2015
- Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. 2016 г. /Methodological guidelines for the diagnosis and treatment of influenza. 2016 <http://www.rosпотреbnadzor.ru>.
- <http://www.cochrane.org/ru/CD008965/regulatory-atornaya-informaciya-o-klinicheskikh-ispytaniyah-oseltamivira-tamiflyu-i-zanamivira-relenza-pri-grippe-u-vzroslykh-i-detey>.
- Hsu J, Santesso N, Mustafa R et al. Antivirals for treatment of influenza. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann. Intern. Med.*, 2012, 156: 512–524.
- Клиническая фармакология. Под ред. акад. В.Г. Кукеса: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Clinical pharmacology. Edited by Acad. Kukes VG.: textbook. M.: GEOTAR-Media, 2015.
- Лазарева Н.Б. Современный взгляд на проблему симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций. 2015. <http://www.remedium.ru/> Lazareva NB. Modern view on the problem of symptomatic treatment of acute respiratory viral infections. 2015. <http://www.remedium.ru>.
- Ших Е.В., Махова А.А. Витамины в клинической практике. Под ред. академика РАН В.Г. Кукеса. *Практическая медицина*, 2014: 9–45. / Shikh EV, Makhova AA. Vitamins in clinical practice. Edited by Kukes VG, Acad. of RAS. *Prakticheskaya Meditsina*, 2014: 9–45.

МИКОПЛАЗМЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ У РЕБЕНКА

В ЧЕМ ПРОБЛЕМА?

В статье приведены особенности микоплазменной пневмонии и современные возможности ее лабораторной диагностики. На примере двух клинических наблюдений рассмотрены проблемы и ошибки клинической диагностики микоплазменной пневмонии, трудности дифференциальной диагностики между микоплазменной и типичной пневмонией при нетяжелом ее течении, а также подходы к терапии с учетом роста резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: микоплазменная пневмония, методы серологической и ПЦР-диагностики, резистентность пневмококка к макролидам, дети.

T.V. SPICHAK, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

MYCOPLASMAL PNEUMONIA IN THE CHILD: WHAT IS THE PROBLEM?

The article provides the peculiarities of mycoplasmal pneumonia and state-of-the-art capability of its laboratory diagnostics. Problems and mistakes in the clinical diagnosis of mycoplasmal pneumonia, difficulties in differential diagnosis between mycoplasmal and mild typical pneumonia and approaches to therapy, taking into account the growth of antimicrobial drugs resistance in pathogens are illustrated by two clinical follow-ups.

Keywords: *Mycoplasma pneumonia*, methods of serological and PCR diagnostics, macrolide resistance in pneumococcus, children.

Микоплазменная инфекция относится к числу наиболее обсуждаемых респираторных педиатрических проблем. Причиной тому служат широкая распространенность микоплазменной инфекции у детей и подростков и ошибки диагностики. Высокая вероятность диагностических ошибок при использовании клинических признаков и отсутствие идеального метода лабораторной диагностики зачастую приводят к избыточному назначению макролидов и, как следствие этого, к росту устойчивости возбудителей респираторных инфекций к антимикробным препаратам.

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae* – 27–36%) отводится следующее после пневмококка место среди бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии у детей старше 5 лет. Однако микоплазменную пневмонию диагностируют и почти у каждого четвертого (23%) ребенка более раннего возраста (1–3 лет), госпитализированного с пневмонией [1, 2].

Наиболее типичной проблемой, с которой сталкиваются педиатры, является сложность дифференциальной диагностики между микоплазменной и нетяжелой пневмококковой пневмонией в амбулаторных условиях. Многие педиатры стараются обойти ее путем назначения детям антибиотиков макролидного ряда, которые эффективны при атипичных инфекциях и до недавнего времени успешно действовали на пневмококки. К сожалению, на сегодняшний день такой путь решения проблемы нельзя признать идеальным из-за роста устойчивости пневмококков к макролидным антибиотикам [3, 4].

Цель публикации – обсудить возможности достоверной диагностики микоплазменной пневмонии с позиций доказательной медицины и влияние роста резистентности возбудителей респираторных инфекций к антибиотикам на выбор препарата для лечения.

При диагностике микоплазменной инфекции в амбулаторной практике врач часто ориентируется на возраст ребенка, эпидемическую ситуацию и клинические проявления у больного. Изолированные острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей микоплазменной этиологии (назофарингит, острый стенозирующий ларинготрахеит) наблюдаются почти вдвое реже, чем одновременное вовлечение в воспалительный процесс верхних и нижних дыхательных путей с развитием острого бронхита, включая обструктивный, и пневмонии (35,2% vs 64,8%) [5].

Однако наибольшую роль микоплазменная инфекция играет при пневмонии [5, 6]. Микоплазменная пневмония часто имеет острое начало с фебрильной температурой. Для нее нехарактерны выраженная интоксикация и дыхательная недостаточность. Это является причиной позднего обращения к врачу (в среднем на 7–8 день от начала болезни) [5, 7]. Больные обычно жалуются на першение в горле и сухой навязчивый коклюшеподобный кашель. При auscultation отмечают обилие мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов с преобладанием в зоне пневмонической инфильтрации. Рентгенологические изменения в легких неспецифичны и могут быть представлены очаговой, сегментарной (полисегментарной) инфильтрацией. В общем анализе крови выявляют редкий и невысокий лейкоцитоз.

Среди педиатров укоренилось мнение, что наиболее убедительными признаками микоплазменной пневмонии является бронхиальная обструкция и разлитая крепитация. Однако по данным Кокрейновского обзора, основанного на метаанализе 7 исследований с общим числом около полутора тысяч (1491) детей, госпитализированных с микоплазменной инфекцией, диагностическая ценность синдрома бронхиальной обструкции как клинического признака микоплазменной пневмонии невелика (LR+ 0,76, 95% CI 0,60–0,97; LR- 1,12, 95% CI 1,02–1,23), как и для пневмонии

другой этиологии. Наиболее значимым признаком признаются жалобы на боль в грудной клетке, при которой вероятность микоплазменной пневмонии удваивалась [8].

Испытывая сложности достоверной диагностики микоплазменной пневмонии по клиническим признакам, практикующий врач вправе ожидать более объективной информации от результатов лабораторных методов исследования. Однако, несмотря на разнообразие методов лабораторной диагностики атипичных инфекций, нет идеального, полностью исключающего ложноположительные или ложноотрицательные результаты.

Наиболее широко в практическом здравоохранении используются методы серологической диагностики с использованием иммуноферментного анализа (ИФА), направленные на обнаружение специфических антител (АТ) к возбудителю. Намного реже прибегают к выявлению антигена *M. pneumoniae* в мазках из рото- и носоглотки с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ), для которой необходимы тест-системы на основе моноклональных антител. Данный метод имеет узкий временной диапазон, поскольку после 10-го дня от начала болезни микоплазменный антиген может находиться в составе циркулирующих иммунных комплексов [9].

Однако особо привлекательными в современных условиях являются методы молекулярно-генетической диагностики (ПЦР), обладающие высокой чувствительностью (>90%) и специфичностью (85–95%) и позволяющие обнаружить возбудителя с первого дня болезни [9].

В современных руководствах по внебольничной пневмонии отмечена недостаточная диагностическая ценность метода серологической диагностики *M. pneumoniae* в остром периоде инфекции [1, 2, 10]. Антитела (АТ) класса IgM, являющиеся признаком острого инфицирования, появляются не ранее 7-го дня от начала болезни, а иногда и в более поздние сроки [9, 11]. С другой стороны, АТ класса IgM длительно циркулируют (до 6–7 недель, а в отдельных случаях – несколько месяцев) даже после проведенного лечения [9]. Их часто (в 24–60% случаев) находят у детей без респираторной симптоматики [5]. Эти данные привели к определенному недоверию к обнаружению IgM АТ у больных. Тем не менее серологическая диагностика остается надежным методом диагностики при использовании парных сывороток, одна из которых берется после 7-го дня от начала болезни, а вторая – не ранее чем через 10–14 дней. Парные сыворотки почти вдвое увеличивают чувствительность (60–80%) и специфичность (90–100%) серологического метода по сравнению с одиночной сывороткой острой фазы [12, 13]. Однако время, затрачиваемое на диагностику с помощью парных сывороток, не удовлетворяет потребностям ранней диагностики микоплазменной пневмонии.

Диагностика микоплазменной инфекции с первых дней болезни возможна с помощью молекулярно-генетических методов (ПЦР). Максимальная диагностическая чувствительность ПЦР-диагностики с обнаружением ДНК *M. pneumoniae* сохраняется в течение 3 недель, хотя в мазках из носо- и ротоглотки ДНК-возбудителя может сохраняться до 4–7 недель и в единичных случаях – до 2–3 месяцев от начала болезни [11, 14].

Современные модификации ПЦР-диагностики и использование гибридационно-флюоресцентной детекции в режиме реального времени обеспечивают не только максимальную чувствительность и специфичность метода, но и контаминационную безопасность, позволяющую избежать ложноотрицательного результата.

ДНК *M. pneumoniae* редко находят в мазках из верхних дыхательных путей у детей без признаков респираторной инфекции за исключением периодов эпидемической активности микоплазм и случаев инapparантного инфицирования [11, 14, 15].

При сопоставлении результатов серологического метода (с помощью ИФА) и ПЦР-диагностики совпадения регистрируют примерно в половине случаев [13, 15]. Большая частота положительных результатов серологической диагностики отнюдь не означает ее большие диагностические возможности, а, наоборот, как показал проведенный нами анализ, связана с ложноположительными результатами почти в трети случаев [15].

Принимая во внимание высокую вероятность ошибок диагностики острой микоплазменной инфекции при использовании одиночной сыворотки острой фазы, редкое носительство ДНК *M. pneumoniae* среди бессимптомных детей и относительно короткий (± 7 нед.) период персистенции возбудителя, ПЦР-диагностика рассматривается как метод, превосходящий серологическую диагностику в ранней фазе микоплазменной инфекции [10]. Наибольшую надежность диагностики микоплазменной пневмонии с позиций современных руководств обеспечивает одновременное использование двух методов исследования: ПЦР и серологического с использованием сыворотки острой фазы [10].

Согласно российским и европейским руководствам, диагноз пневмонии у ребенка является основанием для обязательного назначения антибактериальной терапии независимо от ее этиологии [2, 16, 17]. Однако свойства микоплазм и фармакологические особенности антибиотиков влияют на выбор препарата при микоплазменной пневмонии.

Для лечения микоплазменной пневмонии нецелесообразно использовать препараты пенициллиновой группы и другие антибиотики, действие которых направлено на подавление синтеза клеточной стенки возбудителя, отсутствующей у микоплазм.

Макролиды имеют бесспорное преимущество у детей по сравнению с другими антибиотиками, обладающими способностью проникать внутрь клетки и использующимися для лечения атипичных инфекций. К сожалению, рост резистентности стрептококков к макролидам, регистрируемый в последние годы, особенно в детской популяции, произошел не без участия педиатров, использующих макролиды при острых респираторных инфекциях, независимо от их этиологии. Более быстрые темпы роста резистентности стрептококков зарегистрированы в отношении 14–15-членных препаратов (азитромицин, кларитромицин), наиболее часто назначаемых педиатрами, и медленнее растет резистентность к 16-членным макролидам (джозамицин) [3, 4].

Растет резистентность и микоплазм к макролидам, особенно в Азиатском регионе. В недавнем китайском

исследовании по изучению влияния субминимальных ингибирующих концентраций макролидов на резистентность *M. pneumoniae* отмечено, что джозамицин проявил более высокую активность в отношении данного возбудителя по сравнению с кларитромицином и азитромицином: МПК₉₀ джозамицина (6 мг/л) в 4 раз ниже, чем азитромицина (32 мг/л) и в 16 раз ниже, чем кларитромицина (128 мг/л) [20], что подчеркивает его преимущества по сравнению с другими макролидами.

Два наших клинических наблюдения наглядно демонстрируют те наиболее типичные проблемы, с которыми сталкиваются педиатры в амбулаторной практике при диагностике нетяжелой пневмонии у детей и выборе терапии.

Клиническое наблюдение 1: микоплазменная пневмония.

Эмир Д., 4 года, направлен к пульмонологу с жалобами на влажный кашель в течение 2 недель. Заболел остро две недели назад. В течение 3 дней отмечалась фебрильная температура (до 39 °С), сухой редкий кашель без насморка. Участковым врачом заболевание было расценено как ОРВИ, был назначен противовирусный препарат (кагоцел по 1 табл. х 2, затем 1 раз по схеме на 4 дня) и симптоматические средства. Через 5 дней в связи с появившимися признаками бронхиальной обструкции дополнительно назначен ипратропия бромид + фенотерол по 10 кап. с 2 мл физ. раствора х 3 раза и будесонид по 250 мкг х 2 раза в день через небулайзер и цефиксим по 5 мл (100 мг) 1 раз в день на 5 дней.

В анамнезе у ребенка наследственность по аллергическим заболеваниям неотягощена, однократно зарегистрирован отек Квинке половых органов и губ, причину которого уточнить не удалось (на лекарства, пищевые факторы?). Привит по возрасту, без реакций. В 10 мес. впервые диагностирована пневмония (локализация не известна), лечился в стационаре. В дальнейшем острые респираторные заболевания до 4–5 раз в год.

При осмотре состояние средней тяжести. Кашель редкий, влажный, малопродуктивный. Визуально дыхание не затруднено. Одышки нет (ЧД – 22 в мин.). Кожные покровы бледные. Акроцианоз и признаки интоксикации отсутствовали. Заднешейные лимфоузлы увеличены до 0,6–0,8 см, мягкоэластичные. Зев чист, не гиперемирован. Миндалины – II степени. Перкуторный звук легочный. Выдох не удлинен. По всем легочным полям выслушивались «трескучие» мелкопузырчатые влажные хрипы, больше в левой аксиллярной области. Сердечная деятельность удовлетворительна, негрубый систолический шум в V точке и на верхушке (фальшхорда в полости левого желудочка по результатам ультразвукового исследования сердца). В остальном по органам – без особенностей. В общем анализе крови (за день до консультации у пульмонолога): Л – $8,2 \times 10^9/\text{л}$, с – 60,4%, л – 25,5%, м-12,9%, СОЭ – 22 мм/ч. При рентгенографии органов грудной клетки в день консультации выявлена пневмоническая инфильтрация в зоне лингулярных сегментов (рис. 1а).

По совокупности клинических и рентгенологических данных была диагностирована пневмония с локализацией в лингулярных сегментах левого легкого, предположительно микоплазменной этиологии. Для подтверждения

микоплазменной этиологии болезни рекомендована ПЦР-диагностика мазка из зева на *M. pneumoniae* и серологическое определение специфических IgM- и IgG-антител методом ИФА, а также определение общего IgE.

Ребенку был назначен джозамицин (Вильпрафен Солютаб®) в дозе 250 мг х 3 раза в день на 10–14 дней, амброксол в сиропе по 5 мл х 3 раза в день на 7–10 дней.

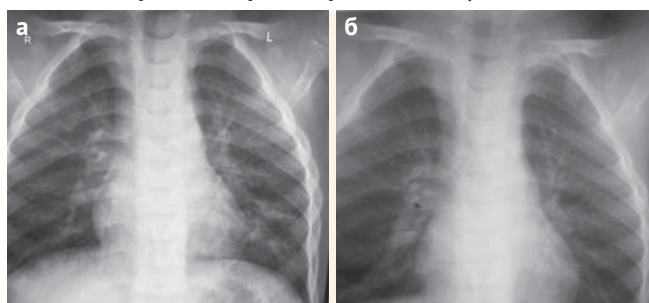
При повторном осмотре спустя 2 недели респираторные жалобы отсутствовали, хрипы в легких не выслушивались. При контрольной рентгенографии – полная ликвидация инфильтративных изменений в левом легком (рис. 1б). Микоплазменная инфекция подтверждена с помощью лабораторных методов исследования: в мазке из ротоглотки выявлена ДНК *M. pneumoniae*, в сыворотке крови обнаружены антитела классов IgM и IgG к *M. pneumoniae* в диагностическом титре, что по срокам болезни ребенка соответствует текущей микоплазменной инфекции. В сыворотке крови также выявлен повышенный уровень общего IgE (110 МЕ/мл при N до 60 МЕ/мл).

Ребенок был взят под дальнейшее наблюдение как реконвалесцент после микоплазменной пневмонии и в связи с повышенным уровнем общего IgE, свидетельствовавшем об атопической настроенности организма и также требовавшем наблюдения.

В данном клиническом примере аускультативная картина (двусторонние «трескучие» мелкопузырчатые влажные хрипы) и отсутствие выраженных воспалительных изменений в гемограмме позволяли клинически предполагать микоплазменную инфекцию, подтвержденную в дальнейшем двумя лабораторными методами исследования. Однако, несмотря на быструю нормализацию температуры, отсутствие признаков интоксикации и одышки, асимметричность аускультативной картины и преобладание мелкопузырчатых влажных хрипов в левой аксиллярной области служили основанием для рентгенографии легких, подтвердившей пневмоническую инфильтрацию в зоне лингулярных сегментов.

В тактике участкового педиатра просматриваются достаточно типичные ошибки: при клинической картине

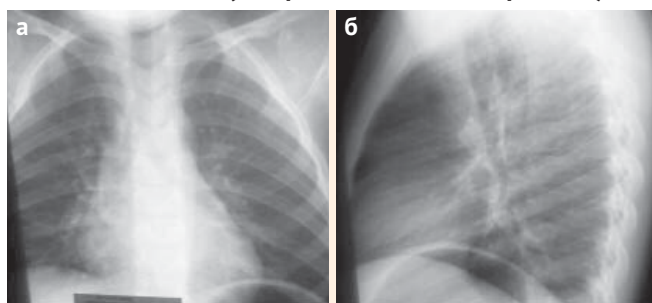
Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки Эмира Д., 4 года (прямая проекция) (а – при поступлении в стационар, б – контроль через 2 недели)



Инфильтративные изменения в лингулярных сегментах верхней доли левого легкого, четкость левого контура сердца нарушена

Полное рассасывание пневмонической инфильтрации в лингулярных сегментах левого легкого.

Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки Миланы М., 4 года (а – прямая, б – боковая проекция)



а
Усиление легочного рисунка
за тенью сердца в левом легком

б
В зоне базальных сегментов
 $S_{8,9,10}$ определяются инфильтра-
тивные изменения

обструктивного бронхита, помимо бронхоспазмолитических и противовоспалительных средств, был необоснованно назначен цефиксим, неэффективный при атипичных инфекциях, т.к. основной мишенью цефиксима является *H. influenzae*. По всей вероятности, недооценка асимметричности аускультативной картины в легких и отсутствие выраженных воспалительных изменений в общем анализе крови, нередко наблюдающееся при нетяжелой пневмонии, не позволили врачу своевременно заподозрить пневмонию и направить ребенка на рентгенографию легких, которая в российских рекомендациях остается обязательной при подозрении на пневмонию любой тяжести [16, 17].

Следующий клинический случай имеет определенное сходство с приведенным выше, но иную этиологию пневмонии.

Клиническое наблюдение 2: среднетяжелая внебольничная пневмония, предположительно, пневмококковой этиологии.

Милана М., 4 года, привели к пульмонологу с жалобами на нечастый влажный малопродуктивный кашель и периодические подъемы температуры до $37,8^{\circ}\text{C}$. Болея в течение 10 дней: субфебрильная температура, сухой кашель, сильный насморк. По поводу диагностированной ОРВИ получала анаферон детский по схеме в 1-й день, затем по 1 табл. х 3 раза в день со 2-го дня – 5 дней, фенспирид по 1 дес. ложке 3 раза в день. На 7-й день болезни имела однократно подъем температуры до 39°C . Дополнительное обследование не проводили.

В анамнезе: ребенок от IV беременности, протекавшей с угрозой прерывания, II самостоятельных срочных родов. Родилась в асфиксии. До года наблюдалась неврологом, затем в связи с отсутствием отклонений в развитии была снята с наблюдения. Аллергоанамнез (семейный и ребенка) не отягощен. С 3 лет стала посещать детский сад, участвовали ОРЗ. За последний год дважды с интервалом в 4 мес. перенесла острый бронхит. По поводу бронхитов оба раза лечилась амоксициллином.

При осмотре: состояние средней тяжести, температура нормальная. Кожные покровы бледные. Признаков акроцианоза нет. Заднешейные лимфоузлы плотные, увеличены до 0,5 см. Зев чист, не гиперемирован. Миндалины I-II степени. Носовое дыхание свободно. Одышки нет

(ЧД – 20 в мин.). Перкуторный звук укорочен в левой подлопаточной области. В легких с 2 сторон выслушивались сухие хрипы в умеренном количестве и влажные мелкопузырчатые, преимущественно в левой подлопаточной области. Сердечная деятельность удовлетворительна. В остальном по органам – без особенностей.

При рентгенографии легких в день консультации выявлена инфильтрация в зоне $S_{8,9,10}$ нижней доли левого легкого (рис. 2а, 2б), а в общем анализе крови: Л – $11,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 31 мм/ч, лейкоцитарная формула без особенностей.

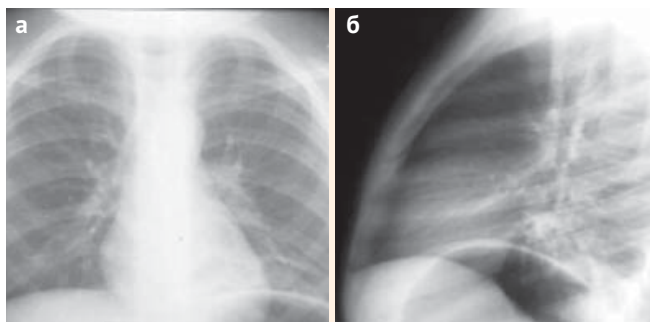
У ребенка была диагностирована левосторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжелая. Клинические проявления болезни не позволяли исключить микоплазменную этиологию пневмонии. В этой связи дополнительно была рекомендована ПЦР-диагностика мазка из зева на *M. pneumoniae* и серологическое определение специфических IgM- и IgG-антител методом ИФА. Был назначен джозамицин (Вильпрафен Солютаб®) в дозе 250 мг х 3 раза в день, курс 10–14 дней, амброксол в сиропе по 5 мл х 3 раза в день.

После назначения антибиотика температура не поднималась. При повторной консультации пульмонолога спустя неделю ребенок практически не кашлял, хрипы в легких перестали выслушиваться. По данным серологического исследования крови антитела к *M. pneumoniae* не обнаружены. ПЦР-диагностика не выполнена, при контрольной рентгенографии легких через неделю – инфильтрация в нижней доле левого легкого практически не определялась (рис. 3б). В общем анализе крови после 7-дневного курса антибактериальной терапии отмечена положительная динамика: Л – $6,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 19 мм/ч.

Особенностью данного наблюдения также является нетяжелое состояние ребенка, отсутствие стойкой или повторяющейся фебрильной температуры, одышки и признаков интоксикации, свойственных типичной пневмонии. Однако, несмотря на отмеченные особенности болезни и двусторонние сухие хрипы, присутствие локальных влажных хрипов в левой подлопаточной области было достаточным основанием для подозрения на пневмонию и проведения дополнительных исследований.

Согласно клиническим рекомендациям по применению антимикробных средств в амбулаторной практике

Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки Миланы М., 4 года (а – прямая, б – боковая проекция), спустя неделю



Положительная динамика. Пневмоническая инфильтрация в зоне базальных сегментов левого легкого практически ликвидирована (б)

Пероральный прием. Инъекционная эффективность^{1*} при респираторных инфекциях

astellas
№1 в назначениях
антибиотиков**

Вильпрафен®

джозамицин

Джозамицин – макролид с более высокой активностью в отношении основных возбудителей респираторных инфекций по сравнению с азитромицином и кларитромицином^{2,3***}



Новая форма Вильпрафена
Доступна на территории РФ с 2018 года

- С 2 кг массы тела ребенка
- Специальный шприц для точного дозирования с делениями и метками, соответствующими весу ребенка

*Антибиотики в современных пероральных лекарственных формах обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными лекарственными формами, и, таким образом, демонстрируют инъекционную эффективность. **Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначению врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Данные предоставлены ООО «Инсис Комкон» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основе исследования PIPRAxTM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного в апреле 2016 г. ***Под основными возбудителями респираторных инфекций понимаются S. pneumoniae, S. pyogenes, M. pneumoniae. 1. Яковлев С. В., Догань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-5; 2. Ou G. et al. In vitro minimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae. Hippokratia 2015;19 (1): 57-62. По данным модельного исследования по изучению активности макролидов при воздействии субинициальных ингибирующих концентраций макролидов на штаммы M. pneumoniae джозамицин проявил более высокую активность в отношении данного возбудителя по сравнению с кларитромицином и азитромицином, продемонстрировав самые низкие показатели МПК50 и МПК90, равные 4 мкг/л и 8 мкг/л соответственно; 3. МАКМАХ, НИИХ. Онлайн платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России (версия 1.1 от 25.01.2018; <http://map.anticibiotic.ru/> дата обращения 21.02.2018). За период 2010-2015 гг. МПК90 джозамицина в отношении S. pneumoniae и S. pyogenes ниже, чем МПК90 азитромицина и кларитромицина в отношении указанных патогенов.

Краткая информация по применению лекарственного препарата Вильпрафен® гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

Регистрационный номер: ЛП-004305. Торговое наименование препарата: Вильпрафен®. Международное непатентованное наименование (МНН): Джозамицин. Лекарственная форма: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к джозамицину микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: тонзиллит, фарингит, паратонзиллит, ларингит, средний отит, синусит, дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийным анатоксином), скарлатина (в качестве альтернативы бета-лактамам антибиотикам, если их применение невозможно); инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, коклюш, пситтакоз; инфекции кожи и мягких тканей: фолликулит, фурункул, фурункулез, абсцесс, сибирская язва, рожа, акне, лимфадит, лимфаденит, флегмона, панариций, раневые (в том числе послеоперационные) и ожоговые инфекции; инфекции полости рта: гингивит, периодонтит, периодонтит, альвеолит, альвеолярный абсцесс; инфекции глаз: блефарит, дакриоцистит; инфекции мочеполовой системы: негонорейные инфекции урогенитального тракта (в т.ч. уретрит, цервицит, эпидидимит, простатит, вызванные хламидиями и/или микоплазмами, сифилис (при гиперчувствительности к пенициллинам), венерическая лимфогранулема); заболевания желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с *H. pylori*: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и др. Противопоказания: повышенная чувствительность к джозамицину, вспомогательным веществам, другим макролидам; применение препарата одновременно с приемом эрготамина, дигидроэрготамина, цизаприда, пимозиды, ивабрадина или колицидина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); применение препарата матерью в период кормления грудью ребенка, получающего терапию цизапридом (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); тяжелые нарушения функции печени; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: у больных с почечной недостаточностью терапию джозамицином следует проводить с учетом результатов соответствующих лабораторных тестов (определение клиренса эндогенного креатинина). Джозамицин не рекомендуется применять совместно со следующими лекарственными средствами: эбастин, агонисты дофаминовых рецепторов: бромокриптин, каберголин, лизурид, перголинд, триазолам, галопантрин, дизопирамид, такролимус, терефенадин и асимезолон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Требуется соблюдение осторожности при совместном применении джозамицина со следующими препаратами: карбамазепин, циклоспорин, антикоагулянты непрямого действия, силденафил, теофиллин, аминифиллин, дигоксин. Способ применения и дозы: режим дозирования: препарат Вильпрафен® выпускается в нескольких лекарственных формах и дозировках. Лекарственная форма «гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь» создана специально для детей в 3 дозировках: 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл и 500 мг/5 мл. Вместе с препаратом в комплекте содержится специальный шприц с делениями и метками, соответствующими весу ребенка. Данный шприц используется для точной дозировки и приема приготовленной суспензии внутрь. Рекомендуемая суточная доза джозамицина 50 мг/кг веса должна быть разделена на 2 приема: 25 мг/кг утром и 25 мг/кг вечером, не превышая в каждый прием дозу 1 г. Продолжительность лечения определяется врачом в зависимости от характера и тяжести инфекции и обычно составляет не менее 5-7 дней. В случае пропусков очередного приема не следует принимать двойную дозу препарата. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, длительность лечения стрептококкового тонзиллита должна составлять не менее 10 дней. Дозировка препарата зависит от массы тела ребенка: препарат Вильпрафен® в дозе 125 мг/5 мл предназначен для детей с массой тела 2-5 кг. К препарату прилагается шприц с нанесенными делениями от 2 до 5 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 0,5 кг и дозе препарата Вильпрафен® 12,5 мг на 1 кг веса. Препарат Вильпрафен® в дозе 250 мг/5 мл предназначен для детей с массой тела 5-10 кг. К препарату прилагается шприц с нанесенными делениями от 2 до 10 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 1 кг и дозе препарата Вильпрафен® 25 мг на 1 кг веса. Препарат Вильпрафен® в дозе

500 мг/5 мл предназначен для детей с массой тела 10-40 кг. К препарату прилагается шприц с нанесенными делениями от 2 до 20 кг. Одно деление данного шприца соответствует весу 1 кг и дозе препарата Вильпрафен® 50 мг на 1 кг веса. Необходимо всегда строго придерживаться дозировки, назначенной врачом. При наличии сомнений в правильности применения следует проконсультироваться с лечащим врачом. Препарат Вильпрафен® принимается внутрь в форме суспензии, которую готовят непосредственно перед применением. Набираемый шприцем объем суспензии, соответствующий весу ребенка, содержит дозу препарата на один прием. После вскрытия флакона и приготовления суспензии срок хранения суспензии при комнатной температуре составляет 7 дней. Будьте внимательны! Дозировочный шприц используется исключительно для перорального введения суспензии препарата Вильпрафен® и не должен применяться для дозирования другого лекарственного средства. Не используйте другие приспособления для дозирования и введения суспензии препарата Вильпрафен® (шприц, ложку, пипетку от другого препарата), помимо данного специального шприца, соответствующего конкретной дозировке (т.е. поставленного в комплекте с препаратом). Побочное действие: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, pseudomembranозный колит, гастралгия, стоматит, запор. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: эритематозные макулопулезные высыпания, мультиформная эритема, буллезный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла. Нарушения со стороны иммунной системы: Реакции гиперчувствительности в виде сильного зуда, крапивницы, отека лица, отека Квинке (ангионевротического отека), затруднения дыхания, анафилактических реакций и анафилактического шока; сывороточная болезнь. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, желтуха, холестатическая или цитолитическая гепатит. Нарушения со стороны сосудистой системы: пурпура, кожный васкулит. Расстройство обмена веществ и нарушения питания: снижение аппетита. При появлении перечисленных реакций, а также реакции, не указанной в инструкции, необходимо обратиться к врачу. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: применение следующих препаратов совместно с джозамицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов: эрготамин, дигидроэрготамин. Результатом взаимодействия является риск выраженного сужения сосудов (эрготизм) с возможным развитием некроза конечностей (из-за ингибирования печеночного метаболизма и элиминации алкалоидов спорыньи). Цизаприд, пимозид: в результате взаимодействия повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт». Ивабрадин: в результате взаимодействия повышается концентрация ивабрадина в плазме крови и связанные с ним побочные эффекты (из-за ингибирования печеночного метаболизма ивабрадина). Колицидин: результатом взаимодействия является повышение риска возникновения побочных эффектов колицидина, включая потенциально смертельные. Применение следующих препаратов совместно с джозамицином не рекомендуется: Эбастин: повышение риска жизнеугрожающих аритмий у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, каберголин, лизурид, перголинд): повышение концентрации агонистов дофаминовых рецепторов в плазме крови с потенциальным усилением их активности, появлением симптомов передозировки. Триазолам: несколько случаев усиления побочных эффектов триазолама (расстройство поведения). Галопантрин: повышение риска желудочковых аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes»). По возможности, следует отменить прием джозамицина. Если отменить одновременный прием лекарственных препаратов невозможно, необходим мониторинг: интервала QT и ЭКГ. Дизопирамид: повышение риска развития побочных эффектов дизопирамида: тяжелой гипогликемии, увеличения продолжительности интервала QT и жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт». Необходим мониторинг клинических и лабораторных данных, а также регулярный контроль ЭКГ. Такролимус: повышение концентрации в плазме крови такролимуса и креатинина в результате ингибирования метаболизма такролимуса в печени. Терефенадин и асимезолон: во время совместного применения джозамицина и антигистаминных препаратов, содержащих терефенадин или асимезолон, может быть увеличен риск развития жизнеугрожающих аритмий. Применение следующих препаратов совместно с джозамицином требует соблюдения осторожности: Карбамазепин: возможно увеличение концентрации карбамазепина в плазме крови и развитие симптомов передозировки в связи с ингибированием его печеночного метаболизма. Рекомендуется проводить мониторинг состояния пациента и концентрации карбамазепина в плазме крови. Может потребоваться снижение дозы карбамазепина. Циклоспорин: совместное назначение джозамицина и циклоспорина может вызвать повышение уровня циклоспорина и креатинина в плазме крови и повысить риск нефротоксичности. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови и функцию почек. Доза циклоспорина должна быть скорректирована во время совместного применения с джозамицином, а также после прекращения применения джозамицина. Антикоагулянты непрямого действия: возможно усиление эффекта антикоагулянтного непрямого действия, повышение риска развития кровотечения. Необходим частый контроль международного нормализованного отношения (МНО). Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы антикоагулянтов непрямого действия во время совместного применения с джозамицином, а также в некоторых случаях - после прекращения применения джозамицина. Силденафил: возможно увеличение концентрации силденафила в плазме крови, повышение риска артериальной гипотензии. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу силденафила. Теофиллин и аминифиллин: следует соблюдать осторожность при совместном применении джозамицина с теофиллином или аминифиллином, т.к. существует риск увеличения концентрации теофиллина в плазме крови, особенно у детей. Дигоксин: при совместном назначении джозамицина и дигоксина возможно уменьшение уровня последнего в плазме крови. Другие антибактериальные препараты: поскольку бактериостатические антибиотики in vitro могут уменьшать антимикробное действие бактерицидных антибиотиков, их одновременное применение следует избегать. Джозамицин не следует одновременно применять с линкозамидами в связи с возможным взаимным уменьшением эффективности. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по применению: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

Информация для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

при пневмонии, данному ребенку, учитывая недавние назначения при бронхите амоксициллина, следовало бы назначить амоксициллин/клавуланат и лишь при отсутствии эффекта и/или при подтверждении с помощью лабораторных исследований микоплазменной этиологии болезни заменить его на макролидный препарат [17]. Однако, учитывая, что 16-членный макролид (джозамицин) лучше, чем другие макролиды, сохранил антипневмококковую активность, он оказался достаточно эффективным у данного ребенка. Это позволило при повторной консультации не менять проводимую антибактериальную терапию после снятия подозрений на микоплазменную инфекцию и ограничиться 7-дневным курсом лечения.

Как видно из приведенных примеров, при нетяжелой пневмонии есть риск не только поздней диагностики самой пневмонии, но проблема дифференциальной диагностики между типичной и атипичной пневмонией по клиническим признакам, без дополнительных лабораторных исследований. Тем не менее, учитывая рост резистентности пневмококка к макролидным антибиотикам, не надо торопиться с их назначением, как это было сделано во 2-м наблюдении. Лечение нетяжелой пневмонии при отсутствии достаточ-

ных оснований подозревать атипичную пневмонию следует начинать с амоксициллина (амоксициллин/клавуланат – как альтернативу амоксициллину, как препарат второй линии для детей, лечившихся антибиотиками ранее). Лишь в случае неэффективности или при доказанной микоплазменной этиологии болезни аминопенициллин целесообразно заменить на макролидный антибиотик.

При этом на сегодняшний день предпочтителен выбор 16-членного макролида (джозамицина), к которому не только *M. pneumoniae*, но и *S. pneumoniae* сохраняет достаточную чувствительность по данным лабораторных исследований и клинических наблюдений. Джозамицин (Вильпрафен) зарегистрирован в нашей стране в виде гранул для приготовления суспензии для приема внутрь в удобных дозировках (125, 250 и 500 мг в 5 мл суспензии) для использования у детей разного возраста. Флаконы с гранулами дополнены дозировочным шприцем, который обеспечивает более высокую по сравнению с мерной ложкой точность дозирования детских суспензий антибиотиков [18, 19].



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Harris M, Clarck J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 2011, 66(6): 548-569.
- Esposito S, Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, Papa SS and Principi N. CAP in children. *European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia*. Редакторы: J Chalmers, M Pletz, S Aliberti. 2014, 63: 130-139.
- Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2013, 5(3): 5-13. / Mayansky NA, Alyabieva NM, Ivanenko AM, Ponomarenko OA, Katusova LK, Lazareva AV, Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS. Bacterial etiology of acute otitis media in children under 5 years: the role of *Streptococcus pneumoniae*. *Voprosy Diagnostiki v Pediatrui*, 2013, 5 (3): 5-13.
- Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60(1-2): 9-18. / Kalinogorskaya OS, Belanov SS, Volkova MO, Gostev VV, Sidorenko SV. Antibiotic resistance and serotype strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in St. Petersburg in 2010-2013. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2015, 60 (1-2): 9-18.
- Nir-Paz R. Clinical syndromes associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Educational Workshop 07: Mycoplasma pneumoniae: epidemiology, diagnosis and treatment*. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015 <https://www.escmid.org/ESGMI>.
- Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии*, 2013, 12(6): 108-114. / Savenkova MS, Savenkov MP, Samitova ER. Mycoplasma infection: clinical forms, flow characteristics, diagnostic errors. *Voprosy Sovremennoy Pediatrui*, 2013, 12 (6): 108-114.
- Катосова Л.К., Спичак Т.Б., Ким С.С., Яцышина С.Б., Зубкова И.В., Прадед М.Н. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*, 2009, 1(2): 27-31. / Katusova LK, Spichak TV, Kim SS, Yatsyshina SB, Zubkova IV, Prided MN. Etiological diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Voprosy Diagnostiki v Pediatrui*, 2009, 1 (2): 27-31.
- Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Hamden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2012. Issue 10. Art No CD009175. DOI: 10.1002/14651858. CD009175.pub2.
- Микоплазмы – возбудители микоплазменных инфекций человека. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костиюковой, С.М. Ивановой. М.: БИНОМ, 2010: 964-993. / *Mycoplasmas: pathogens of mycoplasma infections in humans. Guide on Medical Microbiology. Private medical microbiology and etiologic diagnosis of infections*. Edited by Labinskaya AS, Kostiukova NN, Ivanova SM. M.: BINOM, 2010: 964-993.
- Ieven M. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Educational Workshop 07: Mycoplasma pneumoniae: epidemiology, diagnosis and treatment*. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015 <https://www.escmid.org/ESGMI>.
- Nilsson AC, Björkman P and Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology*, 2008, 8: 93. doi:10.1186/1471-2180-8-93.
- Thurman KA, Walter ND, Schwartz SB, Mitchell SL, Dillon MT, Baughman AL, Deutscher M, Fulton JP, Tongren JE, Hicks LA, Winchell JM. Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of *Mycoplasma pneumoniae* in community outbreaks. *Clin Infect Dis*, 2009, 48: 1244-1249.
- Chang HY, Chang LY, Shao PL, Lee PI, Chen JM, Lee CY, Lu CY, Huang LM. Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013. pii: S1684-1182(13)00068-6. doi:10.1016/j.jmii.2013.03.015.
- Spuesens EBM, Fraaij PLA, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC J, van Adrichem LNA, Weber F, Moll HA, Broekman B, Berger MY, van Rijsoort-Vos T, van Belkum A, Schutten M, Pas SD, Osterhaus ADME, Hartwig NG, Vink C, van Rossum AMC. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study. *PLOS Medicine*, 2013, 10(5): e1001444. www.plosmedicine.org Published: May 14, 2013 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444.
- Спичак Т.В., Катосова Л.К., Яцышина С.Б., Ким С.С., Прадед М.Н., Пономаренко О.А., Зубкова И.В. Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей. *Педиатрия*, 2014, 87(3): 46-55. / Spichak TV, Katusova LK, Yatsyshina SB, Kim SS, Prided MN, Ponomarenko OA, Zubkova IV. A critical view on the laboratory findings of community-acquired pneumonia of mycoplasma etiology in children. *Pediatruiya*, 2014, 87 (3): 46-55.
- Генпе Н.А., Розникова Н.Н., Волков И.К., Козлова Л.В., Малахов А.Б., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Москва: Оригинал-макет, 2015, 64 с. / Geppe NA, Rosinova NN, Volkov IK, Kozlova LV, Malakhov AB, Manerov FK, Mizernitsky YuL. Outpatient pneumonia in children. Clinical guidelines. Moscow: Original layout, 2015, 64 p.
- Яковлев С.Б., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Пре100принт, М., 2016, 144 с. (<http://www.antimicrob.net>). / Yakovlev SV, Rafalsky VV, Sidorenko SV, Spichak TV. Strategy and tactics for rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian Clinical Guidelines. Pre100print, M., 2016, 144 pp. (<http://www.antimicrob.net>).
- Griesmann K et al. Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, 2007, 8 (2): 61–70.
- Shonna H Yin et al. Liquid Medication Errors and Dosing Tools: A Randomized Controlled Experiment. *Pediatrics*, 2016 Oct, 138(4). pii: e20160357. Epub 2016 Sep 12.
- Ou G. et al. In vitro subminimum inhibitory concentrations of macrolide antibiotics induce macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Hippokratia* 2015, 19(1): 57–62.

X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н.Трапезникова

23-25 апреля 2018 года

Россия, Сочи, Меркюр Сочи Центр



Соорганизаторы Съезда

- Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии
- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина
- Ассоциация онкологов России

Президент Съезда

Давыдов Михаил Иванович

Президент Ассоциации директоров центров и институтов онкологии рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии, академик РАН, профессор

Председатель организационного комитета Съезда

Тюляндин Сергей Алексеевич

Исполнительный директор Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Основные научные направления Съезда

I. Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации: доклады и постерные сессии

1. Рак пищевода
2. Морфологическая диагностика и молекулярно-генетические исследования в онкологии
3. Экспериментальная и фундаментальная онкология
4. Опухоли печени и поджелудочной железы
5. Меланома и опухоли кожи
6. Рак молочной железы
7. Опухоли головы и шеи
8. Онкоурология
9. Рак желудка
10. Онкогинекология
11. Опухоли костей и мягких тканей
12. Рак легкого
13. Колоректальный рак
14. Гемобластозы и лимфопролиферативные заболевания
15. Нейроонкология
16. Лучевая диагностика
17. Лучевая терапия
18. Эндоскопия в онкологии

II. Организационные вопросы в онкологии

19. Поддерживающая терапия и паллиативная помощь
20. Лекарственное обеспечение
21. Скрининг
22. Финансирование и социальное страхование в онкологии
23. Канцер-регистры
24. Образование и подготовка кадров в онкологии

III. Успехи противораковой борьбы в странах СНГ за 20 лет

Регистрация участников

Предварительная регистрация для участия в Съезде осуществляется на сайте www.cisoncology2018.org

Размеры регистрационного взноса:

Назначение платежа	Ранняя регистрация до 15.03.18	Поздняя регистрация до 15.04.18	Регистрация на месте 23-25.04.18
Регистрационный взнос*	1200 руб.	1800 руб.	3000 руб.
Приглашение на торжественный ужин** 23.04.18	1800 руб.	1800 руб.	2400 руб.

* От регистрационного взноса освобождаются:

- молодые ученые;
- командированные сотрудники учреждений, подведомственных Минздраву России;
- льготой в размере 50% могут воспользоваться члены национальных ассоциаций онкологов и радиологов, являющихся членами АДИОР.

Данные льготы применимы только при ранней регистрации и при загрузке отсканированных копий документов, подтверждающих право на льготу.

** Посещение торжественного ужина осуществляется по приглашениям.

Тезисы

Подача тезисов осуществляется через веб сайт www.cisoncology2018.org и доступна только для зарегистрированных пользователей. Срок подачи тезисов до 15 февраля 2018 г. Возможна подача тезисов для участия с устным докладом, постерным докладом и/или для публикации в сборнике тезисов Съезда. Подробные правила подачи тезисов Вы можете найти на сайте www.cisoncology2018.org и в личном кабинете зарегистрированного пользователя.

Конкурс молодых ученых

На конкурс выдвигаются работы, вносящие вклад в развитие онкологии, выполненные научными сотрудниками, исследователями, врачами-онкологами, аспирантами, ординаторами и студентами в возрасте до 35 лет на момент подачи работы на конкурс.

Работа представляется на конкурс в электронном виде через веб-сайт www.cisoncology2018.org в разделе «Конкурс молодых ученых». Научные работы, выдвигаемые на конкурс молодых ученых, принимаются до 15 февраля 2018 г.

Консультации по вопросам регистрации участников, подачи тезисов и участия в конкурсе молодых ученых:

Рябыкина Кристина

Тел.: +7495 660-60-04

E-mail: oncology@mm-agency.ru

Размещение в гостинице

Информация о гостиницах города Сочи будет размещена на сайте съезда www.cisoncology2018.org

Ассоциация директоров
центров и институтов онкологии
и рентгенодиагностики
стран СНГ и Евразии



АДИОР

ООО «Медицинское
маркетинговое
агентство»



E-mail: info@cisoncology.org

Тел.: +7495 660-60-04
E-mail: oncology@mm-agency.ru

А.В. ГУРОВ, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО СИНУСИТА И ОСТРОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

В статье представлены современные представления о микробиологических особенностях острого гнойного синусита и острого гнойного среднего отита во взаимосвязи с клиническим течением, показана роль гемофильной палочки в формировании затяжного, рецидивирующего, а также хронического течения процесса. Представлены возможности Панцефа (цефиксима) в терапии и профилактике данных состояний.

Ключевые слова: острый гнойный синусит, острый гнойный средний отит, *H. influenzae*, Панцеф (цефиксим).

A.V. GUROV, MD, Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Sverzhewskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute of the Moscow Department of Healthcare
FEATURES OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE PURULENT SINUSITIS AND ACUTE PURULENT OTITIS MEDIA

The article presents modern views on the microbiological findings of acute purulent sinusitis and acute purulent otitis media in identified in conjunction with clinical course. It shows the role of *Haemophilus influenzae* in the development of a protracted, recurrent, and chronic course of the process. The therapeutic potentials of Pancef (cefexim) for the treatment and prevention of these conditions are presented.

Keywords: acute purulent sinusitis, acute purulent middle otitis, *H. influenzae*, Pancef (cefexim).

Одной из актуальных проблем современной оториноларингологии является проблема профилактики, диагностики и лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов, и в частности острого гнойного синусита (ОГС) и острого гнойного среднего отита (ОГСО). Несмотря на имеющиеся современные методы обследования и лечения, широкий арсенал современных антибактериальных препаратов, заболеваемость ОГС и ОГСО и частота связанных с ним осложнений не только не снижается, а неуклонно растет [1–4].

Выраженная социальная значимость данных нозологических форм обусловлена не только временной потерей трудоспособности, но и высокой частотой случаев хронизации воспалительного процесса, развитием разнообразных осложнений (риногенных и отогенных внутричерепных, сепсиса, лабиринтита, невралгии лицевого нерва и др.) и последующей стойкой инвалидизацией больного [1, 2].

При этом необходимо отметить, что в последние годы наблюдаются определенные изменения в свойствах этиологически значимых для основных нозологических форм поражений лор-органов микроорганизмов, в т. ч. вызывающих ОГС и ОГСО. Повсеместное, зачастую бесконтрольное использование антибиотиков привело к искусственной селекции и значительной диссеминации антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Вместе с тем в современных условиях наблюдается тенденция к изменению частоты встречаемости определенных родов и видов микроорганизмов. Все это не могло не отразиться на клиническом течении гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов, ставшем, зачастую дли-

тельным, имеющем характер рецидивирующего и резистентного к проводимой терапии, приводящем к развитию ранней хронизации процесса [3, 5, 6, 11, 12].

Все указанные факторы вызывают все большую тревогу медицинского сообщества. Так, 29 января 2018 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала первые сообщения эпиднадзора об устойчивости к противомикробным препаратам. Согласно данным новой Глобальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS), около 500 000 человек с подозрением на бактериальную инфекцию в 22 странах мира столкнулись с устойчивостью к антибиотикам. При этом самыми проблемными бактериями в плане перспектив роста антибиотикорезистентности были названы *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, крайне тревожной является также ситуация, связанная с распространением β-лактамаз продуцирующих штаммов *H. influenzae* [5]. Согласно прогнозам специалистов, ситуация в отношении антибиотикорезистентности этих и других микроорганизмов в ближайшие десятилетия будет только усугубляться, что может приблизить наступление «постантибиотической эры». Такая неблагоприятная тенденция диктует необходимость разумного, взвешенного и дифференцированного подхода к лечению инфекций ВДП, поскольку именно рациональная антибактериальная терапия является залогом эффективного лечения большинства воспалительных заболеваний носа, околоносовых пазух и глотки.

В большинстве случаев лечение пациентов ОГС и ОГСО предполагает применение различных антибактериальных препаратов, применяемых местно или системно.

От правильного назначения антибиотика уже при первом обращении к врачу во многом зависит результат терапии. Так как препараты для стартовой антибактериальной терапии назначаются эмпирически, этот выбор должен основываться на современных данных о наиболее частых возбудителях ОГС и ОГСО и их чувствительности к антибактериальным препаратам. Помимо этого, необходимо учитывать данные микробиологического исследования отделяемого при ОГС и ОГСО, результаты которого помогают скорректировать проводимую терапию [3, 7–12].

Исследованию микробного пейзажа при ОГС и ОГСО посвящено много научных работ [1, 3, 4, 6, 9–11], однако, учитывая изменение видового состава микрофлоры, наблюдающееся в современных условиях при многих заболеваниях, возникает необходимость ее динамического изучения с целью коррекции общепринятых схем лечения этих пациентов. Недостаточно изучены также особенности микробного процесса при ОГС и ОГСО. Те или иные микроорганизмы, обладая факторами патогенности, могут вызывать большие или меньшие изменения в структурах среднего и внутреннего уха, что в первую очередь отражается на физиологических функциях данных органов. При этом результаты микробиологического исследования, особенности клинической картины у каждого конкретного пациента могут указывать на распространенность инфекционного процесса и в целом ряде случаев позволяют врачу предположительно определить истинный патоген, с учетом которого должна назначаться антибактериальная терапия.

В основе патогенеза ОГС и ОГСО лежит воспалительная реакция, развивающаяся обычно на фоне ОРВИ. Вирусное инфицирование слизистой оболочки носа и носоглотки является первой фазой заболевания. Исследования с использованием компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что у 90% больных ОРВИ в околоносовых пазухах развивается катаральное воспаление слизистой оболочки, имеется застой секрета [1, 9]. Однако лишь у 2–5% больных развивается вторичное гнойное воспаление, вызванное присоединением бактериальной инфекции, условия для которой возникают в поврежденной вирусом слизистой оболочке. Ведущую роль в развитии ОГС и ОГСО играют изменения, возникающие в области остиомеатального комплекса, нарушение адекватной работы естественных соустьев с околоносовыми пазухами, а также дисфункция слуховой трубы. Все это приводит к формированию отрицательного давления в полости пазух и барабанной полости и транссудации жидкости. Образовавшийся транссудат изначально является стерильным, но после попадания в барабанную полость патогенных бактерий он принимает воспалительный характер.

По мнению большинства авторов, инфицирование околоносовых пазух и среднего уха имеет риногенную природу, поэтому бактериальная флора, высеваемая при ОГС и ОГСО, примерно одинакова [1, 9–12].

По данным большинства авторов, наиболее частыми возбудителями ОГС и ОГСО являются *S. pneumoniae* –

35–37% случаев и *H. influenzae* – 32–35% случаев. Значительно реже встречается *M. catarrhalis* (она высеивается примерно в 1–2% случаев). На долю других видов стрептококков, а также стафилококков приходится не более 10% [1, 3, 4, 6, 9, 10, 12]. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что основными возбудителями ОГС и ОГСО в настоящее время являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, т. е. именно те микроорганизмы, различные штаммы которых заселяют носоглотку у большинства пациентов и которые относят к представителям транзитной микрофлоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей [6, 9].

Необходимо отметить, что спектр возбудителей несколько меняется при затянувшемся ОГС и ОГСО, а также при рецидивирующем ОГС и ОГСО. Так, при бактериологическом исследовании экссудата после перенесенных от 2 до 6 мес. назад ОГС и ОГСО *H. influenzae* выявляется более чем в половине случаев (56–64%), при этом *S. pneumoniae* – всего в 5–29% случаев. Таким образом, было бы абсолютно не правильно недооценивать роль *H. influenzae* в хронизации процесса, а также в затяжном и рецидивирующем характере его течения [6].

Учитывая тот факт, что *S. pneumoniae* и *H. influenzae* обладают абсолютно разными биологическими свойствами, можно с высокой степенью вероятности утверждать, что особенности клинического течения ОГС и ОГСО имеют определенные отличия, которые обусловлены в первую очередь генетически детерминированными для них факторами патогенности. Именно поэтому в целом ряде случаев по особенностям клинического течения данных патологических процессов можно предполагать наличие того или иного возбудителя. Безусловно, невозможно сделать это с абсолютной точностью, однако ориентироваться на специфические симптомы поражения околоносовых пазух или полостей среднего уха в плане выбора эмпирической антибактериальной терапии вполне возможно.

Выраженная социальная значимость данных нозологических форм обусловлена не только временной потерей трудоспособности, но и высокой частотой случаев хронизации воспалительного процесса, развитием разнообразных осложнений и последующей стойкой инвалидизацией больного

Так, наблюдается четкая взаимосвязь клинического течения (степени выраженности болевой симптоматики, лихорадки, отоскопической картины, слуховых и вестибулярных нарушений) острого гнойного среднего отита с видом выделенного возбудителя: для острого гнойного среднего отита, вызванного *S. pneumoniae*, характерен гиперреактивный характер клинического течения патологического процесса (57,9%); для острого гнойного среднего отита, вызванного *H. influenzae*, – гипозергический характер изменений (64,6% случаев), для острого гнойного среднего отита, вызванного ассоциацией

микроорганизмов, – гиперреактивный характер течения воспалительного процесса с частым развитием осложнений (83,3%) [6].

По данным современной литературы, в большинстве случаев пневмококковое поражение околоносовых пазух или полостей среднего уха протекает в виде классической бактериальной инфекции, иногда может приводить к развитию осложнений и несклонно к саморазрешению.

Пневмококки включены в род *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae* на основании комплекса морфологических, биохимических и молекулярно-биологических свойств. Пневмококки являются неподвижными грампозитивными микроорганизмами, имеющими форму диплококков, но способными образовывать и короткие цепочки. В мазке имеют форму овальных или ланцетоподобных клеток размером 0,5–1,2 мкм. Пневмококки являются факультативными анаэробами, способны утилизировать широкий круг углеводов и замещенных соединений азота, а также давать зеленающий гемолиз на кровяном агаре.

Повсеместное, зачастую бесконтрольное использование антибиотиков привело к искусственной селекции и значительной диссеминации антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов

Основной токсин *S. pneumoniae* – пневмолизин, относящийся к экзотоксинам, который обуславливает цитолитическое действие на клетки реснитчатого эпителия, приводящее к развитию выраженной воспалительной реакции с явлениями системной интоксикации. Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы бактерии, выделяют 93 серотипа *S. pneumoniae*.

При развитии пневмококковых инфекций обычно выделяют 4 этапа: адгезию, инвазию, воспаление и шок. При инфицировании пневмококки обычно колонизируют носоглотку. Проникновению пневмококков из слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей в дистальные отделы препятствуют как анатомические барьеры (извилистость дыхательных путей, затрудняющая проникновение возбудителя, устье СТ, прикрытое трубными валиками, цилии респираторного эпителия), так и клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Пневмококковые заболевания часто развиваются после вирусной инфекции дыхательных путей, при которой поражается реснитчатый эпителий и снижается его активность, а также подавляется активность альвеолярных макрофагов. При этом секрет дыхательных путей может тормозить фагоцитарную реакцию.

Парадоксально, но и обычные и госпитальные штаммы стрептококков сохраняют чувствительность к β-лактамам. До настоящего времени не описаны случаи продукции β-лактамаз этими микроорганизмами, однако они обладают значительной устойчивостью к сульфаниламидам, тетрациклину, а также нара-

стающей резистентностью к макролидам. В отличие от основной массы стрептококков, для *S. pneumoniae* резистентность к пенициллину и другим β-лактамам является серьезной проблемой, так как она связана со снижением аффинности пептидсвязывающего белка к антибиотикам этих групп.

Гемофильная палочка, палочка Пфейфера, палочка инфлюэнцы (*Ham. Haemophilus influenzae*) – вид грамотрицательных неподвижных бактерий семейства *Pasteurellaceae*. Мелкая (0,3–0,5 × 0,2–0,3 мкм) неподвижная коккобацилла (промежуточная форма микроорганизмов между палочковыми и кокковыми формами), полиморфная, неспорообразующая, образует микрокапсулу. Жгутиков не имеет, слабо прокрашивается анилиновыми красителями.

H. influenzae – факультативный анаэроб, распространяется воздушно-капельным путем при выдохе. Патогенность *H. influenzae* связана с липополисахаридом клеточной стенки (О-антиген), обладающим антифагоцитарными свойствами и являющимся эндотоксином, который освобождается при гибели клеток.

На основании антигенных свойств капсульных полисахаридов различают шесть серотипов *H. influenzae*, обозначаемых от А до F. Кроме того, существуют бескапсульные штаммы, которые называют нетипируемыми.

В клиническом отношении наибольшее значение имеют *Haemophilus influenzae* типа В, обладающий полирибозофосфатной капсулой, и нетипируемые штаммы, однако остальные представители этого вида тоже вирулентны.

Адгезины на поверхности *H. influenzae* обеспечивают прикрепление возбудителя к респираторному эпителию, оказывая на его клетки прямое цитотоксическое воздействие. *H. influenzae* типа В вызывает инфекции главным образом у детей младше 6 лет. Нетипируемые штаммы *H. influenzae* колонизируют слизистую оболочку верхних дыхательных путей в 95% случаев, вследствие чего вызывают преимущественно инфекции дыхательных путей. Подобная хроническая колонизация оказывает отрицательное влияние на мерцательный эпителий респираторного тракта.

Так как препараты для стартовой антибактериальной терапии назначаются эмпирически, этот выбор должен основываться на современных данных о наиболее частых возбудителях ОГС и ОГСО и их чувствительности к антибактериальным препаратам

Согласно исследованию Л. Катосовой (1990), у здоровых пациентов изоляты *H. influenzae* обладали, как правило, слабой адгезивной активностью, а для штаммов *H. influenzae*, полученных от больных острыми и хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания, характерна высокая и умеренная адгезивная активность микроорганизма к клеткам тканей. Помимо этого, длительная персистенция *H. influenzae* вызывает необра-

тимую дезорганизацию слизистой оболочки околоносовых пазух с образованием полипов и кист и, как результат, развитие стойкого хронического процесса.

За последние 20 лет в мире отмечается постепенное и постоянное увеличение доли инвазивных инфекций, вызываемых нетипируемыми штаммами *H. influenzae*, причем наиболее уязвимыми являются дети раннего возраста и пожилые люди. Выживаемость *H. influenzae* в кровотоке определяется наличием капсулы. Пациенты с хроническими заболеваниями также имеют высокий риск развития инфекции и ее неблагоприятного исхода.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в настоящее время в Российской Федерации принята программа обязательной противопневмококковой вакцинации, на фоне которой также происходит определенное изменение этиологической структуры инфекций респираторного тракта, с уменьшением доли пневмококков и относительным повышением роли гемофильной палочки, в частности, при ОГС и ОГСО.

Все вышеизложенные данные диктуют необходимость использования в клинической практике препаратов, обладающих высокой антигемофильной активностью, лимитирующих, таким образом, возможность развития затяжных, рецидивирующих и хронических форм ОГС и ОГСО, ассоциированных в первую очередь именно с данным возбудителем.

Одним из немногих препаратов, обладающих высокой активностью в отношении *H. influenzae*, является препарат Панцеф (цефиксим), относящийся к III поколению таблетированных цефалоспоринов.

Цефалоспорины, наравне с пенициллинами, по праву занимают ведущее место в современной клинической практике. Популярность этих антибиотиков объясняется наличием у них многих положительных качеств, в т. ч.: широким спектром антимикробного действия, бактерицидным механизмом действия, лучшей защищенностью препаратов от β -лактамаз по сравнению с другими группами антибактериальных средств, хорошей переносимостью и небольшой частотой побочных явлений, при этом простотой и удобством дозирования. Именно поэтому в последние годы таблетированные цефалоспорины находят все большее применение в амбулаторной практике.

Панцеф (цефиксим) – эффективный и безопасный оральный полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения группы аминотиазолов. Цефиксим был синтезирован в 1987 г. компанией Fujisava Pharmaceutical Co., Ltd. (Осака, Япония). В настоящее время он с успехом используется более чем в 80 странах мира.

Цефиксим является высокоэффективным и безопасным препаратом при применении у детей с 6 мес. Он характеризуется широким спектром действия и активностью в отношении грамположительных кокков: *Streptococcus spp.*, за исключением *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* Цефиксим имеет крайне высокую активность в отношении *Haemophilus influenzae*, в т. ч. β -лактамазообразующих, при этом к цефиксиму чувствительны также штаммы *H. influenzae*, устойчивые к аминопени-

циллинам и цефалоспорином I поколения. Помимо этого, цефиксим активен также и против *N.gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*. Препарат также обладает активностью в отношении широкого круга микроорганизмов, представляющих семейство *Enterobacteriaceae*. Цефиксим оказывает бактерицидное действие, механизм которого обусловлен угнетением синтеза пептидогликана клеточной мембраны возбудителя. Препарат устойчив к действию β -лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Значение его минимальной подавляющей концентрации (МПК) для большинства микроорганизмов совпадает с минимальной бактерицидной концентрацией (МБК). Антибиотик устойчив к гидролитическому действию β -лактамаз широкого спектра. Предназначен для орального применения, характеризуется среднепролонгированной фармакокинетикой.

Ведущую роль в развитии ОГС и ОГСО играют изменения, возникающие в области остиомеатального комплекса, нарушение адекватной работы естественных соустьев с околоносовыми пазухами, а также дисфункция слуховой трубы

При приеме внутрь биодоступность препарата составляет 50% независимо от приема пищи, а максимальная концентрация достигается через 4 ч. Однако при приеме цефиксима вместе с пищей максимальная концентрация препарата достигается на 0,8 ч быстрее. Период полувыведения зависит от дозы и составляет от 3 до 4 ч. У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина 20–40 мл/мин) период полувыведения увеличивается до 6,4 ч, при клиренсе креатинина 5–10 мл/мин – до 11,5 ч.

Цефиксим наиболее подробно был изучен в Японии еще на стадии домаркетинговых испытаний при различных планах исследований (двойное слепое сравнительное и несравнительное исследования и др.) с оценкой эффективности и переносимости препарата при различных нозологических формах инфекций, в основном при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, как осложненных, так и неосложненных. Эти данные послужили обоснованием показаний к применению ЦК, рекомендаций доз и схем его назначения, позволили установить переносимость при различных режимах введения, симптомы, тяжесть и частоту возникновения побочных реакций и их профилактики.

Хорошая биодоступность и способность создавать эффективные концентрации в крови и очагах воспаления обуславливают высокую активность в отношении гемофильной палочки и позволяют предотвратить, таким образом, переход острого воспаления в хроническое.

Интересные данные были получены в исследованиях England J.K. et al. и Iravani A. et al., в которых проводилось сравнительное изучение эффективности цефиксима и амоксициллина у больных с неосложненными инфекция-

ми. Сравнение эффективности цефиксима, назначаемого по 400 мг 1 раз в день, и амоксициллина по 250 мг 3 раза в день было проведено у 192 больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями. На основании проведенных исследований была получена практически полная идентичность сравниваемых схем. Положительные результаты получены у 90 и 89%, принимавших цефиксим и амоксициллин соответственно. Клиническое излечение

Одним из немногих препаратов, обладающих высокой активностью в отношении *H. influenzae*, является препарат Панцеф (цефиксим), относящийся к III поколению таблетированных цефалоспоринов

выявлено у 90% больных, получавших цефиксим, и 83% – амоксициллин. Выделенные возбудители были чувствительны к обоим препаратам. Эрадикация возбудителя была достигнута у 92% больных, пролеченных цефиксимом, и у 84% – амоксициллином. Частота возникновения побочных реакций была приблизительно равной в обеих сравниваемых группах. Лечение обоими препаратами обеспечивало сходную положительную динамику течения воспалительного процесса, оценивавшуюся по субъективным и объективным признакам. В то же время более высокая комплаентность цефиксима (однократный прием в сутки) определяла его преимущества при лечении гнойно-воспалительных заболеваний [13, 14].

По данным Department of Medicine and Clinical Pharmacology, Peterfy Teaching Hospital, HUNGARY, эффективность лечения цефиксимом гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов при приеме 1 раз в день составила 97,8% у больных, страдавших острым гнойным синуситом, и 96,0% у пациентов с острым гнойным средним отитом [15].

Препарат Панцеф (цефиксим) назначается взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 50 кг в суточной дозе 400 мг (1 раз в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки). Детям в возрасте от 6 мес. до 12 лет препарат прописывают в виде суспензии в дозе 8 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или по 4 мг/кг каждые 12 ч. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания и устанавливается индивидуально [16].

Побочные эффекты при приеме цефиксима связаны в основном с индивидуальной гиперчувствительностью к препарату, а также с аллергией на β-лактамы антибиотиков. Препарат разрешен для применения у беременных и детей с 6 мес.

Таким образом, Панцеф (цефиксим) является препаратом выбора для лечения острой гнойно-воспалительной патологии лор-органов и, обладая высокой антигемофильной активностью, позволяет предотвратить развитие затяжных, рецидивирующих и хронических форм инфекций лор-органов.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии. Под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова, М.М. Магомедова. М.: GEOTAR-Media, 2015. 224 с. / Guidelines on focal infection in otorhinolaryngology. Edited by Palchun VT, Kryukov AI, Magomedov MM. M.: GEOTAR-MEDIA, 2015. 224 p.
2. Дерюгина О.В., Чумаков Ф.И. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у взрослых и детей. М.: МОНИКИ, 2001, 116 с. / Deryugina OV, Chumakov FI. Orbital and intracranial complications of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses in adults and children. M.: MONIKI, 2001, 116 p.
3. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Кудрявцева Ю.С., Кафарская Л.И., Изотова Г.Н. Эффективность цефиксима у больных острым гнойным синуситом и обострением хронического гнойного синусита. *Вестник оториноларингологии*, 2008, 6: 55-58. / Kunelskaya NL, Gurov AV, Kudryavtseva YuS, Kafarskaya LI, Izotova GN. Efficacy of cefixim in patients with acute purulent sinusitis and exacerbation of chronic purulent sinusitis. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2008, 6: 55-58.
4. Крюков А.И., Шубин М.Н. Адекватная антибиотикотерапия острого и вялотекущего риносинусита. *Consilium medicum*, 2001, 3(8): 358-361. / Kryukov AI, Shubin MN. Appropriate antibiotic therapy for acute and sluggish rhinosinusitis. *Consilium medicum*, 2001, 3 (8): 358-361.
5. WHO. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: Early implementation 2016-2017. [электронный ресурс – дата обращения 10.03.18]. / WHO. Global Antimicrobial Resistance Monitoring System (GLASS) report: Early implementation 2016-2017. [Electronic resource - accessed date 10.03.18].
6. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Елчуева З.Г., Изотова Г.Н., Муратов Д.Л., Соколов С.С. Актуальные вопросы клинической картины и терапии острого гнойного среднего отита. *Медицинский совет*, 2015, 7: 8-11. / Kryukov AI, Kunelskaya NL, Gurov AV, Elchueva ZG, Isotova GN, Muratov DL, Sokolov SC. Topical issues of clinical picture and therapy of acute purulent otitis media. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 7: 8-11.
7. Пальчун В.Т., Лучичин Л.А. Целесообразность и эффективность антибактериальной терапии в ЛОР-практике. *Вестник оториноларингологии*, 2006, 3: 27-30. / Palchun VT, Lucichin LA. Advisability and efficacy of antibacterial therapy in ENT practice. *Vestnik Otorinolaringologii*, 2006, 3: 27-30.
8. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей. *ПМЖ*, 2009, 17(2): 123-131. / Zubkov MN. The algorithm for the treatment of acute and chronic infections of the upper and lower respiratory tract. *PMJ*, 2009, 17 (2): 123-131.
9. Лопатин А.С., Александрова И.А., Гамов В.П., Деточка Я.В. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа: Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2011: 48-64. / Lopatin AS, Aleksandrova IA, Gamov VP, Detochka YaV. Rational pharmacotherapy for ear, throat and nose disorders: A guide for practitioners. M.: Litterra, 2011: 48-64.
10. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. 432 с. / Strachunsky LS, Kozlov SN. Modern antimicrobial chemotherapy. A guide for practitioners. M.: Borges, 2002. 432 p.
11. Block SL, Schwartz R.H. Changes noted in bacteriology of OAM since PCV7 (text). *Infectious diseases in children*, 2003, Aug, 8-16.
12. Brink AJ et al. Guideline for the management of upper respiratory tract infections (text). *S Afr Med J*, 2004 Jun, 94(6Pt2): 475-83.
13. England JK, Bauernfeind A, Levenstein J et al. A multicentre randomised comparison of cefixime versus co-trimoxazole in uncomplicated urinary tract infections. Workshop 15th International Congress of Chemotherapy. *Advances in experimental and clinical chemotherapy*, 1988: 53-60.
14. Iravani A, Richard GA, Johnson D et al. *Am J Medicine*, 1988, 85(Suppl. 3A): 17-85.
15. Ludwig E. Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1998, 44(suppl 1): 31-34.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Панцеф®. / Patient Information Leaflet for Pancef®.

ПАНЦЕФ®

цефиксим



для детей и взрослых

- Цефалоспориновый антибиотик третьего поколения для приема внутрь*
- Прием 1 раз в сутки*
- Возможность применения у детей с 6 месяцев*
- Возможность применения при беременности*



реклама

РУ № ЛСР – 009444/09
РУ № ЛСР – 001308/09

Высокая антибактериальная активность*

грам (+) микроорганизмы:



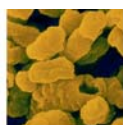
Streptococcus pneumoniae



Streptococcus pyogenes



Streptococcus agalactiae



Haemophilus influenza



Haemophilus parainfluenza



Escherichia coli



Neisseria gonorrhoeae



Shigella spp.



Salmonella spp.

грам (-) микроорганизмы:

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

* Инструкция по медицинскому применению препарата Панцеф

Информация для медицинских и фармацевтических работников



АЛКАЛОИД
Республика Македония

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»
119048 Россия г. Москва,
ул. Усачева, д. 33, стр. 2,
тел.: +7 (495) 502-92-97

И.Б. АНГОТОВА¹, к.м.н., Д.С. ПШЕННИКОВ²¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва² Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Клиническая больница им. Н.А. Семашко

ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

НЕТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РИНОСИНИТА

Эпидемиологические исследования во всем мире показывают, что воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух (ОНП) являются ведущими в оториноларингологии по частоте обращаемости как в поликлиники, так и в стационары. Несмотря на то что подавляющее большинство случаев острого риносинусита обусловлены вирусной инфекцией, антибактериальные препараты назначаются более чем в 80% случаев, что усугубляет проблему антибактериальной резистентности в современном мире. Решить эту проблему может локальная доставка препарата в полость носа и ОНП при помощи ингаляционного комплекса «Пари Синус» (компрессор и небулайзер).

Цель. Сравнить результаты топической ингаляционной терапии острого бактериального риносинусита (ОБРС) и стандартной системной антибиотикотерапии.

Материалы и методы. В открытое рандомизированное контролируемое исследование вошло 60 пациентов с ОБРС средней степени тяжести в возрасте от 19 до 62 лет. В основную группу вошли 30 человек, которым в течение 7 дней проводилась ингаляционная терапия на аппарате «Пари Синус» комбинированным препаратом Флуимуцил-антибиотик ИТ (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, фармацевтическая компания «Замбон», Италия) в дозе 500 мг 1 раз в сутки. Контрольная группа (30 пациентов) 7 дней получала стандартную системную антибиотикотерапию амоксициллином 875 мг и клавулановой кислотой 125 мг 2 раза в сутки (Аугментин 2, «ГлассоСмитКляйн», Великобритания). В результате оценивали динамику симптомов ОБРС, риноэндоскопическую картину и данные передней активной риноманометрии (ПАРМ). Результаты. В обеих исследуемых группах отмечено статистически значимое улучшение клинической симптоматики после лечения, что подтверждается данными риноэндоскопии и ПАРМ.

Вывод. Топическая ингаляционная терапия может оказаться более предпочтительной в отношении нетяжелых форм ОБРС по сравнению с системной антибиотикотерапией. При сходной эффективности потенциальная вероятность нежелательных реакций и развития антибиотикорезистентности значительно выше в группе системной антимикробной терапии.

Ключевые слова: острый риносинусит, топическая ингаляционная терапия, N-ацетилцистеин, тиамфеникол, «Пари Синус».

I.B. ANGOTOVA¹, PhD in medicine, D.S. PSHENNIKOV²¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia,² Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, Ryazan Regional Clinical Hospital,

THE INHALATION THERAPY OF MODERATE FORMS OF ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS.

Epidemiological studies conducted throughout the world show that the inflammatory diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses are the leading cause of otorhinolaryngology (ENT) hospital admissions and outpatient clinic referral. Although the most common cause of acute rhinosinusitis is viral infection, antibiotics are prescribed in more than 80% of cases, which may lead to the development of antimicrobial resistance. The topical inhalation therapy with PARI SINUS device (compressor Pari Sinus and Pari LC Sinus nebuliser) may provide better treatment options for patients who suffer from the diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses.

Purpose of the study is to evaluate the efficacy of topical inhalation treatment of acute bacterial rhinosinusitis using pulsating aerosol in comparison with systemic antibiotic therapy.

Materials and methods. 60 adult patients at the age from 19 to 62 years with the diagnosis uncomplicated moderate acute bacterial rhinosinusitis has been included in opened randomized controlled trial. 30 patients have been treated with nasal nebulizer inhalation with N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol on 500 mg once daily for 7 days using pulsating aerosol. Pulsating aerosol was obtained by PARI SINUS device. Controls - 30 patients have been treated with antibiotic therapy of acute bacterial rhinosinusitis using 875/125 mg oral amoxicillin/clavulanate twice daily for 7 days. The result was evaluated by the dynamics of the symptoms of acute bacterial rhinosinusitis (nasal congestion, blockage, facial pain and reduction of smell), active anterior rhinomanometry and nasal endoscopy.

Results. For main symptoms of acute bacterial rhinosinusitis was no significant benefit of antibiotic therapy as compared to topical inhalation therapy using pulsating aerosol. Both treatment options were effective against acute bacterial rhinosinusitis, which is confirmed by the improvement of symptoms, active anterior rhinomanometry and nasal endoscopy.

Conclusion. The topical nebulizer therapy of acute bacterial rhinosinusitis may provide better treatment options, because systemic antibiotics can be associated with different adverse effects.

Keywords: acute rhinosinusitis, topical inhalation therapy, N-acetyl-cysteine, thiamphenicol, Pari Sinus.

По причине широкого распространения терапия острого риносинусита (ОРС) является крайне актуальной проблемой в современной оториноларингологии. Согласно Европейским рекомендациям по лечению риносинусита (EPOS-2012), заболеваемость ОРС за последние 20 лет возросла почти в 2 раза и составляет

от 6 до 15% популяции [1]. Известно, что воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух (ОНП) являются ведущими по частоте обращаемости как в поликлиники, так и в стационары [2]. Эти данные обусловлены высоким уровнем острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые чаще других становятся причиной ОРС [3].

Согласно EPOS-2012, по этиопатогенезу и, соответственно, тяжести клинических проявлений выделяют острые респираторные вирусные инфекции, острый поствирусный риносинусит и острый бактериальный риносинусит (ОБРС) [1]. Известно, что практически каждый человек переносит от 2 до 5 эпизодов ОРВИ в год, из которых только 0,5–2% осложняются ОБРС [4]. Несмотря на высокую частоту вирусной инфекции при ОРС, системные антибактериальные препараты назначаются более чем в 80% случаев [5]. Однако многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что антибактериальная терапия при этом не влияет на течение заболевания и не уменьшает вероятность осложнений, но увеличивает частоту побочных реакций и рост бактериальной резистентности [6].

Совершенствование лечебной тактики пациентов с ОБРС является актуальной и нерешенной задачей в связи с широкой распространенностью риносинусита, сложностью получения материала для быстрого установления этиологического фактора при необходимости пункции ОНП, растущей резистентностью микроорганизмов. Задача усложняется отсутствием достоверных методов дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной этиологии заболевания. Из-за низкого уровня чувствительности и специфичности ни один из дополнительных визуализирующих методов диагностики (рентгенография, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография) не может использоваться рутинно для постановки диагноза неосложненного ОБРС [5]. Таким образом, основным методом дифференциальной диагностики вирусного и бактериального ОРС по-прежнему остается анализ клинических данных, что влечет за собой высокую частоту ошибок при постановке диагноза, которая, по разным данным, составляет около 50% [4].

Ведущее место в лечении ОБРС занимает системная антибиотикотерапия, которая показана при тяжелом и средней тяжести инфекционном процессе [3]. В большинстве случаев системная антибиотикотерапия назначается эмпирически на основании предполагаемой структуры возбудителей. Важное значение при этом отводится критериям отбора пациентов с выраженной клинической симптоматикой (табл. 1).

Однако ОРС даже бактериальной природы в большинстве случаев самостоятельно купируется без всякого лечения, тем более антибактериального. По данным плацебо-контролируемых исследований, частота спонтанного

выздоровления высока и колеблется в пределах 50–70% [7]. Существуют исследования, показывающие отсутствие преимуществ лечения неосложненного ОБРС антибиотиками по сравнению с плацебо [8]. Это обстоятельство очень важно с учетом того, что проблема антибактериальной резистентности остро стоит в современном мире.

В случаях нетяжелого неосложненного течения ОБРС с целью уменьшения вреда системной антибиотикотерапии оправданно топическое применение препаратов. Все местные медикаменты в виде спрея или капель для лечения ОРС действуют ограниченно только в полости носа, в основном в зоне общего носового хода [9]. Решить эту проблему может ингаляционный способ доставки лекарственного препарата. В настоящее время широкое распространение получили небулайзерные ингаляции (аэрозольтерапия), которые образуют не менее 50% лекарственных частиц размером от 1 до 5 мкм [10]. Этот вид лечения заболеваний дыхательных путей существует длительное время, теоретически обоснован и клинически эффективен, но чаще ассоциируется с лечением патологии нижних дыхательных путей. Основной целью ингаляционной терапии является достижение максимального терапевтического эффекта при топическом применении в дыхательных путях и значительном снижении системных нежелательных реакций [11]. По нашему мнению, по аналогии со всей дыхательной системой ингаляционная терапия при ОРС является наиболее предпочтительной, так как лекарственный препарат действует непосредственно в месте патологического процесса при большей площади контакта.

Для терапии заболеваний полости носа и ОНП в России зарегистрирован ингаляционный комплекс «Пари Синус» (компрессор и небулайзер, Германия). «Пари Синус» является эффективным терапевтическим устройством с использованием лекарственных средств в аэрозольной форме. Прибор осуществляет подачу аэрозоля в режиме пульсации, что позволяет достигать осаждения препарата непосредственно в ОНП и оставаться там более продолжительное время, что создает ряд неоспоримых преимуществ (табл. 2) [11–13].

Препаратом выбора для ингаляционной терапии ОБРС является тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) (Флуимуцил-антибиотик ИТ, фармацевтическая компания «Замбон», Италия), представляющий собой комбинацию антибиотика тиамфеникола глицината и муколитика N-ацетилцистеина. Препарат входит в Российские стандарты и клинические рекомендации лечения ОРС и разрешен для введения в ОНП и ингаляционной терапии [3, 14].

Тиамфеникол является синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомицетина). В молекуле Тиамфеникола отсутствует нитрогруппа (NO_2), с которой связывают образование токсичных нитропроизводных и развитие побочных эффектов при использовании хлорамфеникола, таких как миелотоксичность, рвота, гиперрастяжимость брюшной стенки, кардиокруляторный коллапс [15]. Тиамфеникол достаточно активен в отношении не только наиболее частых возбудителей респираторных инфекций (*Streptococcus pneumoniae*,

Таблица 1. Клинические критерии бактериальности при ОБРС [1, 6]

Окрашенные (гнойные) выделения из носа

Выраженная лицевая боль (преимущественно односторонняя)

Лихорадка более 38 °С

Вторая волна заболевания (ухудшение состояния после более легкого начала)

Длительность заболевания более 7 дней

Таблица 2. Преимущества небулайзерной ингаляционной терапии

Преимущества любой небулайзерной ингаляционной терапии	Преимущества небулайзерной пульсирующей ингаляционной терапии «Пари Синусом»
доступна, безболезненна, безопасна и проста в использовании	проникновение в ОНП от 4 до 8% общей дозы препарата, что в 5–10 раз больше, чем при использовании неппульсирующей подачи аэрозоля
достижение терапевтического эффекта при использовании меньших доз лекарственного препарата	более 20% дозы лекарственного препарата, депонированного в полость носа и ОНП, при его пульсирующей подаче сохраняется в полости носа через 6 ч после процедуры, тогда как при использовании спрея менее 2%
увеличение площади контакта препарата с воспаленной слизистой оболочкой	
равномерное распределение лекарственного средства в очаге поражения	

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), а также в отношении многих штаммов, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам, внутриклеточным возбудителям (*Legionella*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*). Таким образом, Тиамфеникол обладает схожей активностью по сравнению с хлорамфениколом при значительно лучшем профиле безопасности [16].

N-ацетилцистеин оказывает прямое муколитическое действие, разрушая дисульфидные связи между молекулами мукополисахаридов секрета, и мукорегуляторное, увеличивая секрецию бокаловидными клетками менее вязких муцинов. Таким образом, за счет снижения вязкости мокроты и усиления двигательной активности ресничек мерцательного эпителия улучшается мукоцилиарный транспорт, что позволяет антибиотику тиамфениколу преодолевать сопротивление, связанное с вязкостью секрета [17]. Необходимо отметить, что N-ацетилцистеин обладает рядом свойств, имеющих значение при бактериальных инфекциях (табл. 3).

Таблица 3. Полезные свойства N-ацетилцистеина при бактериальной инфекции

- Снижение адгезии бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки
- Разрушающее действие на бактериальные биопленки [18]
- Собственное бактерицидное и фунгистатическое действие [19]

Таким образом, высокая активность и хорошая переносимость при отсутствии значимых побочных эффектов позволяют рекомендовать назначение препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ в качестве стартовой терапии нетяжелых форм ОРС.

С учетом вышеизложенного было проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах.

Цель. Сравнить результаты лечения пациентов с ОБРС средней степени тяжести при помощи ингаляционного комплекса «Пари Синус» комбинированным препаратом ТГА по сравнению со стандартной системной антибиотикотерапией амоксициллином 875 мг и клавулановой кислотой 125 мг (Аугментин 2, «ГлаксоСмитКляйн», Великобритания).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 60 пациентов с диагнозом ОБРС средней степени тяжести, подтвержденным на основании данных анамнеза, клинического осмотра, включающего риноэндоскопическое исследование. Согласно EPOS-2012 [1], определение степени тяжести ОРС базируется на субъективной оценке своего состояния пациентом по 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (4–7 баллов на шкале соответствуют среднетяжелой форме заболевания). Обследуемые случайным образом были разделены на 2 группы по 30 человек. Рандомизация проводилась в соответствии с компьютерным генератором случайных цифр.

В основную группу (№1) вошли 30 человек с диагнозом ОБРС средней степени тяжести – 13 мужчин и 17 женщин от 19 до 59 лет. Этим пациентам в качестве лечения проводилась пульсирующая ингаляционная терапия на аппарате «Пари Синус» комбинированным препаратом ТГА. Длительность ингаляции составила 6 мин (по 3 мин на каждую половину носа). Для приготовления ингалируемого раствора 500 мг препарата растворяли в 4 мл воды для инъекций. Курс терапии – 7 дней по одной ингаляции в день. При необходимости перед процедурой пациентам проводился немедикаментозный туалет полости носа при помощи аспирации патологического секрета.

В контрольную группу (№2) вошли 30 человек с диагнозом ОБРС средней степени тяжести – 14 мужчин и 16 женщин от 20 до 62 лет. Этим пациентам в качестве лечения проводилась монотерапия стандартным антибиотиком амоксициллином клавуланатом (875 мг амоксицилина + 125 мг клавулановой кислоты). Курс терапии – 7 дней внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.

Всем испытуемым дважды (период T_0 до лечения и период T_1 через 7 дней после лечения) проводились следующие исследования:

1. Субъективная оценка пациентом основных симптомов ОБРС по 5-балльной ВАШ Е. Hultcrantz. Оценивалась сумма баллов следующих симптомов:

- затруднение носового дыхания (заложенность носа, назальная обструкция);
- выделения из носа (в т. ч. выделения, стекающие по задней стенке глотки);
- боль или чувство давления (распирания) в проекции околоносовых пазух;
- гипосмия.

2. Субъективная оценка врачом состояния слизистой оболочки полости носа с помощью риноэндоскопического исследования. По 3-бальной ВАШ оценивались следующие признаки воспаления слизистой оболочки полости носа:

- гиперемия;
- отек;
- наличие патологического секрета.

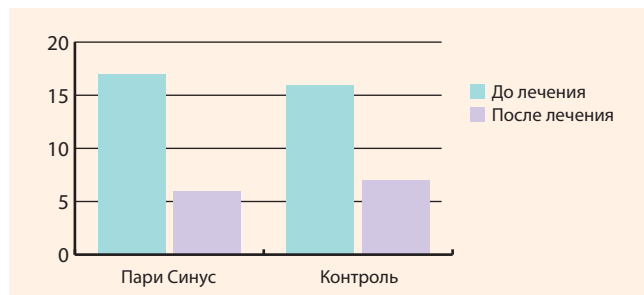
3. Передняя активная риноманометрия (ПАРМ) – метод для определения функции носового дыхания. Исследование проводилось при помощи риноманометра ATMOS PC 300 (Германия). Основные количественные показатели ПАРМ – суммарный объемный поток (СОП) и суммарное сопротивление (СС) воздушному потоку в точке фиксированного давления 150 Па.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2013 и пакета статистических программ STATISTICA 8.0. Для сравнения количественных различий признаков, подчиняющихся нормальному распределению, использовали t-критерий Стьюдента. Значимость различий в случае количественных признаков, не подчиняющихся нормальному распределению, оценивалась по критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными в случае $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения результатов лечения в обеих группах использовали среднюю оценку суммы вышеперечисленных симптомов ОБРС (затруднение носового дыхания, выделения из носа, боль или чувство давления (распирания) в проекции околоносовых пазух, гипосмия) (рис. 1). Средняя оценка суммы симптомов до лечения в основной и контрольной группе составила $17,2 \pm 1,1$ и $16,7 \pm 1,0$ балла соответственно, после лечения – $6,5 \pm 0,2$ и $6,9 \pm 0,3$. В обеих группах отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение клинической симптоматики после лечения. Разницей в оценке симптомов в пределах 0,5 балла можно пренебречь как клинически незначимой.

Рисунок 1. Сравнительный анализ суммы оценки симптомов ОБРС в основной и контрольной группах



Для определения результатов эндоскопического исследования также оценивали среднюю оценку суммы вышеперечисленных признаков воспаления слизистой оболочки носа (гиперемия, отек, наличие патологическо-



Пульсирующий аэрозоль для лечения синуситов

PARI SINUS

МОЖЕТ БОЛЬШЕ!





ВЕРХНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ



НИЖНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

PARI SINUS – универсальный прибор.

При использовании небулайзера **PARI LC SPRINT®** появляется возможность проводить ингаляционную терапию центральных и нижних отделов респираторного тракта.

Производитель:
PARI, Spezialisten in effektive Inhalation GmbH, FRG
 Уполномоченный представитель в РФ:
 ООО «ПАРИ синергия в медицине»
 117418, Москва, а/я 16
 тел/факс: +7 (495) 718 75 91

e-mail: sales@parinebuliser.ru
 www.pari.com.ru www.pari.com/de

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
 ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Реклама.

Рисунок 2. Сравнительный анализ суммы оценки признаков воспаления слизистой оболочки носа при ОБРС в основной и контрольной группах

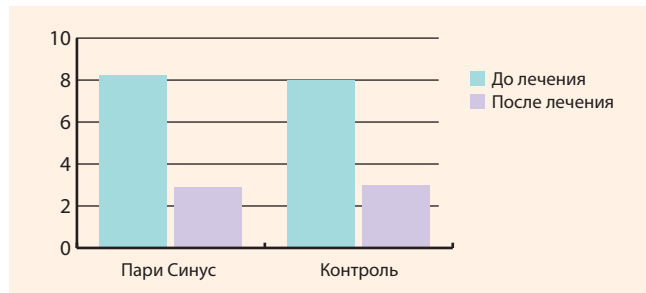


Таблица 4. ПАРМ в основной («Пари Синус») и контрольной (Амоксициллин + Клавулановая кислота) группах до и после лечения ОБРС

Показатели ПАРМ	«Пари Синус»		Контроль	
	До лечения	После	До лечения	После
СОП	301,1 ± 127	472,4 ± 151	305,6 ± 133	459,3 ± 147
СС	0,51 ± 0,05	0,32 ± 0,04	0,51 ± 0,05	0,33 ± 0,06

го секрета) (рис. 2). Средняя оценка суммы симптомов воспаления слизистой оболочки до лечения в основной и контрольной группах составила $8,2 \pm 0,5$ и $8,1 \pm 0,5$ балла соответственно, после лечения – $2,9 \pm 0,2$ и $3,1 \pm 0,3$. В

обеих группах отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение эндоскопической картины после лечения. Разницы в оценке симптомов в пределах 0,2 балла можно пренебречь как клинически незначимой.

Результаты ПАРМ (СОП и СС) представлены в таблице 4.

В обеих группах отмечено сходное и статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение СОП и уменьшение СС, что говорит о достоверном улучшении клинической симптоматики после лечения.

ВЫВОДЫ

1. Обе исследуемые терапевтические тактики оказались эффективными в отношении ОБРС средней степени тяжести, что подтверждается улучшением клинической симптоматики, данными передней активной ринометрии и риноэндоскопического исследования.
2. Топическая ингаляционная терапия на аппарате «Пари Синус» при использовании комбинированного лекарственного препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ) может оказаться более предпочтительной в отношении нежелательных форм ОБРС по сравнению с системной антибиотикотерапией. При сходной эффективности потенциальная вероятность нежелательных реакций и развития антибиотикорезистентности значительно выше в группе системной антимикробной терапии.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
2. Минздравсоцразвития России. Заболеваемость населения России в 2007 г. Статистические данные. Часть I. 2008. / Minzdravsozrazvitiya Rossii. Zaboлеваemost' naseleniya Rossii v 2007 g. Statisticheskie dannye. Chast' I. 2008.
3. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И., Рязанцев С.В., Свистушкин В.М. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2014. / Abdulkarimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel' V.I., Ryzantsev S.V., Svistushkin V.M. Printsipy etiopatogeneticheskoi terapii ostrykh sinusitov: metodicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V. Ryzantseva. SPb.: Poliforum Grupp, 2014. (In Russ.).
4. Свистушкин В.М., Савватеева Д.М. Современные тенденции в лечении пациентов с острым риносинуситом. *РМЖ. Оториноларингология*, 2016, 4: 251–254. / Savvateeva D.M., Svistushkin V.M. Current trends in the treatment of acute rhinosinusitis. *RMJ. Otorhinolaryngology*, 2016, 4: 251–254.
5. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, Craig WA. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004 Jun, 130(6): 794–6. doi: 10.1016/j.otohns.2003.12.003
6. Gill JM, Fleischut P, Haas S, Pellini B, Crawford A, Nash DB. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Family medicine*, 2006, 38: 349–354.
7. Носуля Е.В. Антибиотики в комплексной терапии бактериального риносинусита: возможности и ограничения. *Российская ринология*, 2014, 22(3): 36–40. / Nosulia E.V. Antibiotics in the combination therapy of bacterial rhinosinusitis: Possibilities and limitations. *Rossiiskaya rinologiya*, 2014, 22(3): 36–40.
8. Hochhaus G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy. *Clin Ther*, 2008, 30: 1–13.
9. Möller W, Schuschniig U, Meyer G, Mentzel H, Keller M. Ventilation and drug delivery to the paranasal sinuses: studies in a nasal cast using pulsating airflow. *Rhinology*, 2008, 46(3): 213–220.
10. Boe J, Dennis JH. European Respiratory Society Nebulizer Guidelines: Technical Aspects. *Eur Respir Rev*, 2000, 72(10): 1–237.
11. Пшенинников Д.С., Анготоева И.Б. Перспективы ингаляционной терапии острого риносинусита. *Наука молодых*, 2017, 2: 277–282. doi: 10.23888/HMJ2017277-282. / Pshennikov D.S., Angotoeva I.B. The prospects for inhalation therapy of rhinosinusitis. *Eruditio Juvenum*, 2017, 2: 277–282. doi: 10.23888/HMJ2017277-282.
12. Dennis JH. A review of issues relating to nebulizer standards. *J Aerosol Med*, 1998, 11 Suppl 1: S73–79.
13. Möller W, Schuschniig U, Celik G, Münzing W, Bartenstein P et al. Topical drug delivery in chronic rhinosinusitis patients before and after sinus surgery using pulsating aerosols. *PLoS ONE*, 2013, 8(9): e74991. doi: 10.1371/journal.pone.0074991. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074991>. Ссылка активна на 4.12.16.
14. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей. *РМЖ*, 2017, 5: 319–321. / Kolosova N.G., Dronov I.A. Topical inhalation antibacterial therapy of respiratory infections in children. *RMJ*, 2017, 5: 319–321.
15. Mazzei T. Thiamphenicol: pharmacokinetic and safety considerations. *GIMMOC*, 2000, 4: 15–19.
16. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. М.: Литтерра, 2003. 1008 с. / Racional'naja antimikrobnaja farmakoterapija. Rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. Pod red. Jakovleva V.P., Jakovleva S.V. M.: Litterra, 2003. 1008 s.
17. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Zambon Group S.P.A., 2004. / Chuchalin A.G., Soodaeva S.K., Avdeev S.N. Flumucil: mehanizmy dejstva i znachenie v terapii zabolevanij organov dyhanija. M.: Zambon Group S.P.A., 2004 (in Russian).
18. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(19): 2942–2948.
19. Aslam S, Darouiche RO. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*, 2011, 34(9): 752–758.

РОЛЬ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

В РАЗВИТИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение ее колонизационной резистентности рассматривается как пусковой фактор развития ряда различных заболеваний. Так, исследования, проведенные в последние годы, демонстрируют значимую связь дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры с патогенезом НАЖБП, возникающей вследствие повреждения митохондрий. Доказано, что дисфункция митохондрий играет значительную роль в развитии ПОЛ, которое приводит не только к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов, но и к прогрессированию стеатоза. Клинические признаки острых и хронических заболеваний печени свидетельствуют о том, что, независимо от их этиологии, в клинических проявлениях на первый план выходят явления, характерные для митохондриальной дисфункции. Представленные в статье данные демонстрируют значимость дисбиотических изменений в развитии митохондриальной дисфункции, формировании стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени с последующей трансформацией его в стеатогепатит и прогрессированием до фиброза и цирроза.

Ключевые слова: дисбиоз, митохондриальная дисфункция, печень, НАЖБП, стеатоз.

P.V. SELIVERSTOV, PhD in medicine, S.I. SITKIN, PhD in medicine, V.G. RADCHENKO, MD, Prof.

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

THE ROLE OF INTESTINAL DISBIOSIS IN THE DEVELOPMENT OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Taking into account the numerous metabolic functions of microflora, violation of its colonization resistance is considered as a trigger factor in the development of a number of different diseases. Thus, studies conducted in recent years demonstrate a significant relationship of dysbiotic intestinal microflora disorders with the pathogenesis of NAFLD, caused by damage to the mitochondria. It is proved that mitochondrial dysfunction plays a significant role not only in the development of SEX, which leads to membrane damage, necrosis and apoptosis of hepatocytes, but also to the progression of steatosis. Clinical signs of acute and chronic liver disease suggests that, regardless of their etiology, clinical manifestations, come to the fore phenomena are typical for mitochondrial dysfunction. The data presented in the article demonstrate the importance of dysbiotic changes in the development of mitochondrial dysfunction, the formation of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease, with its subsequent transformation into steatohepatitis and progression to fibrosis and cirrhosis.

Keywords: dysbiosis, mitochondrial dysfunction, liver, NAFLD, steatosis.

В настоящее время нет сомнений в том, что микробиота желудочно-кишечного тракта является неотъемлемой функциональной и структурной составляющей организма и рассматривается как филогенетически сложившаяся система «множества микробиоценозов, с определенным видовым составом, занимающих тот или иной биотип человека» [2, 3, 35–37].

Известно, что в ее составе присутствуют представители 17 семейств, 45 родов и свыше 1 500 видов микроорганизмов. Количество бактерий в 1 г содержимого толстой кишки составляет более 10^{12} КОЕ, при этом общее количество микробных тел достигает 10^{14} – 10^{15} . Важно, что анаэробных микроорганизмов в сотни раз больше, чем аэробных. В толстой кишке постоянно обнаруживаются клостридии, лактобациллы, энтеробактерии, энтерококки и анаэробы: бифидобактерии, бактероиды, пептострептококки, вейлонеллы и пр. [3, 4, 6, 11, 13, 14, 35, 37].

Длительное время считалось, что заселяющие поверхность слизистой оболочки бактерии формируют биопленку, которая примыкает непосредственно к апикальной части эпителия [39]. Однако в последнее время доказано, что консорциумы микроорганизмов образуют колонии на

апикальной поверхности эпителия [21]. Эти микроорганизмы составляют так называемую нормальную, или резидентную (аутохтонную), микрофлору конкретного биотопа, в отличие от микроорганизмов, которые находятся в просвете кишки, трахеи и пр. Нормальная микрофлора погружена в слизистую, или энтеральную, среду организма. В ее состав входит муцин, продукты жизнедеятельности микроорганизмов – метаболиты, низкомолекулярные фрагменты пищи, гуморальные и клеточные компоненты иммунной системы. Это особая среда в иерархии внутренних сред организма обладает свойствами, промежуточными между свойствами внешней и внутренней сред [20, 40]. На долю облигатной микрофлоры приходится более 90% всех доступных для культивирования в клинической практике бактерий. Именно эту часть микробного спектра кишечника относят к постоянной симбионтной микрофлоре. Взаимодействие биоценоза и макроорганизма осуществляется на нескольких уровнях: уровень сахаролитических анаэробов и колонизаторов, уровень взаимодействия факультативных и сахаролитических анаэробов с сосудистым и нервным аппаратом толстой кишки. Суть этих взаимовлияний состоит в

равновесном обмене пищевыми субстратами и низкомолекулярными метаболитами, которые осуществляют влияние на организм человека через модуляцию физиологических реакций [5, 33].

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из наиболее вероятных пусковых факторов развития различных заболеваний. При возникновении патологического процесса в любом органе достаточно сложно выделить нарушение колонизационной резистентности кишечной микрофлоры в самостоятельное патогенетическое звено, поскольку различные метаболические нарушения, происходящие в организме, объединяются в единый дисметаболический процесс [7, 10, 34, 38, 39].

Некоторые авторы предлагают рассматривать кратковременные изменения соотношения нормальной кишечной микрофлоры как приходящие дисбактериальные реакции, а стойкие – как дисбактериоз. В иностранной литературе подобные факты описывают как нарушения эндоэкологии человека с изменениями микробиоценоза слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с проявлениями клинических симптомов.

Согласно ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» рассматривается как клиничко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, и характеризуется изменением качественного и (или) количественного состава нормальных микроорганизмов, их избыточным или недостаточным ростом, переходом различных видов в несвойственное им состояние, вызывающим метаболические, иммунологические нарушения и различные клинические проявления [19].

Известно, что кишечный дисбиоз проявляется микробиологическими изменениями соотношений между аэробной и анаэробной микробиотой, а также снижением содержания бифидобактерий, лактобацилл и бактероидов, увеличением численности условно-патогенных бактерий, количества *E. coli* с измененными биологическими свойствами (со сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных, безиндолных и др.), появлением отсутствующих в норме гемолизирующих форм *E. coli* и стафилококков, распространением микрофлоры за границы зоны их обитания [3].

Помимо микробиологических изменений, при НАЖБП развивается так называемый метаболический дисбиоз кишечника, в основе которого лежат изменения метаболических путей микробиоты кишечника под влиянием различных факторов, приводящих к качественным и количественным изменениям метаболома микробиома и нарушению интеграции микробного метаболизма с метаболизмом человека [9, 17, 32, 41].

Нарушения микробного метаболизма представляют отдельный интерес, поскольку могут приводить к значимым изменениям концентраций как провоспалительных, так и противовоспалительных метаболитов в тканях и жидкостях организма-хозяина, в том числе метаболитов, не свойственных эндогенному метаболизму. На сегодняшний день идентифицировано около 200 метаболитов

микробного происхождения, которые могут быть связаны с патогенезом или саногенезом целого ряда заболеваний человека и выступать в роли потенциальных биомаркеров [9, 17, 32, 44, 48, 57].

Комплексный анализ метаболитов в биологических образцах (изучение метаболома) является основной задачей метаболомики, являющейся, по образному выражению американского ученого Гэри Патти, «апогеем омик-технологий» [54]. При этом метаболомика обеспечивает инструмент для оценки биохимической активности путем непосредственного мониторинга субстратов и продуктов, трансформированных в процессе клеточного или бактериального метаболизма. Если функция генов и белков подвержена эпигенетической регуляции и посттрансляционным изменениям, то метаболиты являются прямыми сигналами биохимической активности, которые гораздо легче сопоставить с фенотипом заболевания. В этом контексте метаболомика является мощным подходом, который может быть использован для целей клинической диагностики и прогнозирования (в связи с возможностью выявления клинически значимых биомаркеров), идентификации терапевтических мишеней, а также для решения фундаментальных задач, связанных с изучением этиологии и патогенеза заболеваний человека [9, 17, 32, 54].

Среди наиболее значимых причин, способствующих развитию нарушения микробиоценоза, выделяют [16, 25, 31]:

- ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, применение цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства);
- особенности питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и другие ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания);
- анатомо-физиологические особенности кишки (строение кишечника, его нервно-мышечного аппарата, наличие дивертикулов, спаек);
- стрессы различного генеза;
- острые инфекционные заболевания ЖКТ;
- снижение иммунного статуса различного генеза;
- ксенобиотики различного происхождения;
- нарушение биоритмов, дальние поездки;
- функциональные нарушения моторики кишечника;
- хронические заболевания внутренних органов.

Так, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) нарушения состава кишечной микрофлоры выявляются практически в 100% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко напрямую связывают с выраженностью изменений микробиоценологии кишечника [8, 11, 26–28, 31]. Микробиота в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм, трансформируя химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным

функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом [27, 28], благодаря чему гепатозентральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [15, 20, 24]. Обсемененность кишечника условно-патогенной и патогенной микрофлорой при ХЗП ускоряет нарушение пристеночного пищеварения, тормозит синтез витаминов группы В, нарушает гепатозентральную циркуляцию с образованием токсичных веществ, повышает проницаемость эпителия стенок кишечника для бактерий, токсических продуктов, микро- и макромолекул. Таким образом, возникает порочный круг, который поддерживает взаимоотягивающее поражение кишечника и печени [23–26, 31].

Исследования, проведенные в последние годы, демонстрируют значимую связь дисбиотических нарушений микробиоты кишечника с патогенезом хронических заболеваний печени, и в первую очередь с НАЖБП (Quigley E.M. et al., 2013). После того как была установлена значимая роль микробиоты в патогенезе ожирения, изучение изменения состава и функциональной активности микробиоты кишечника стало неизбежным у больных НАЖБП [18, 29]. Так, в экспериментальном исследовании *in vivo* была показана тесная связь между микробиотой кишечника и метаболическими процессами, происходящими в печени, которые затрагивали процессы гликогеногенеза еще до начала синтеза триглицеридов. Также кишечная микрофлора модифицировала экспрессию *Cyp8b1* в печени с последующим изменением метаболизма желчных кислот (ЖК), являющихся важными регуляторами абсорбции липидов. Исследователи показали значимую связь между микробиотой кишечника, а именно представителями семейства *Coriobacteriaceae*, и уровнем метаболизма липидов в печени (Claus S.P. et al., 2011). В то же время нарушение процессов синтеза и экскреции компонентов желчи на фоне НАЖБП способствует изменению качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Сегодня доказано, что микробиота может модулировать метаболизм ЖК и их синтез *de novo* в печени через механизм обратной связи. В свою очередь, микробиота, модулируя ЖК, являющиеся мощными сигнальными молекулами, может влиять на чувствительность к инсулину и процессы метаболизма жиров в печени, которые играют значимую роль в патогенезе НАЖБП (Quigley E.M., Monsour H.P., 2015) [24].

Также дисбиоз кишечника, наряду с другими патогенетическими факторами, способствует повышению проницаемости кишечной стенки и развитию метаболической эндотоксемии с последующим формированием стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени на фоне активации TLR-4 и повышения продукции ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов (Miele L. et al., 2013; de Faria Ghetti F. et al., 2017).

Попав в печень, эндотоксины сначала вызывают митохондриальную дисфункцию, поскольку митохондрии явля-

ются наиболее лабильными внутриклеточными структурами и первыми подвергаются изменениям, а затем повреждение гепатоцитов. Так как каждый гепатоцит в своем составе содержит 800 митохондрий, которые занимают около 18% печеночной клетки, то митохондриальная функция является одним из главных аспектов регуляции жира в печени. С одной стороны, подобный процесс реализуется за счет повышения проницаемости внутренней мембраны митохондрий для ионов кальция и нарушения синтеза аполипептидов классов А и С, являющихся транспортной формой триглицеридов в процессе образования ЛПОНП, что способствует формированию стеатоза печени [30, 51, 61]. С другой стороны, дефицит холина, важного компонента клеточных и митохондриальных мембран, также способствует развитию митохондриальной дисфункции и развитию стеатоза. Так, в исследованиях Romano K.A. было показано, что дефицит холина может быть вызван не только его недостатком в пище, но и высоким уровнем бактерий, утилизирующих холин. Холин-утилизирующие бактерии по большей части представлены семейством *Enterobacteriaceae*, и в особенности родом *Escherichia*. Они конкурируют за него с хозяином, значительно влияя на уровень метаболитов доноров метильной группы в плазме крови и печени (Romano K.A. et al., 2017). Вместе с тем кишечные бактерии вырабатывают ферменты, способные катализировать превращение холина в токсичные метиламины. Метаболизм этих аминов в печени и их превращение в триметиламин-N-оксид приводит к развитию воспалительного процесса в печени (Wang Z. et al., 2011). В свою очередь, в исследованиях Spencer M.D. были показаны различия в уровнях классов *Gammaproteobacteria* и *Erysipelotrichia* фекальной микрофлоры человека, которые напрямую связаны с жировой дистрофией печени вследствие дефицита холина (Spencer M.D. et al., 2011).

В последние годы все больше появляется данных о том, что повреждение и дисфункция митохондрий играют значительную роль не только в развитии ПОЛ, которое приводит к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов, но и в развитии и прогрессировании стеатоза. Так, при ИР, ожирении и сахарном диабете 2-го типа наблюдается уменьшение потребления кислорода тканями, синтеза АТФ, концентрации митохондриальной ДНК – транскрибирующего фактора, концентрации дыхательных протеинов и, следовательно, создаются условия развития неалкогольного стеатоза. У пациентов с НАЖБП в эксперименте на животных установлено снижение экспрессии митохондриальной ДНК – кодированных пептидов и активности комплексов дыхательной цепи I, III, IV и V [30, 45, 59–61].

В митохондриях гепатоцитов происходят основные биохимические процессы: цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), окисление ЖК, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи и окислительное фосфорилирование, имеющие отношение к энергообмену. ЖК, поступая в гепатоциты, запускают процесс их активации путем образования ацетил-КоА. Активированные ЖК попадают в митохондриальный матрикс в виде ацилкарнитина, который является трансмембранным

переносчиком. Деградация ЖК также происходит в матриксе митохондрий гепатоцитов путем реакций окислительного цикла, при которых последовательно отщепляются С2-звенья в виде ацетил-КоА (активированной уксусной кислоты). Последовательное отщепление ацильных групп начинается с карбоксильного конца активированной ЖК в положении между атомами С2 (α -атомом) и С3 (β -атомом), поэтому цикл реакций деградации называется β -окислением ЖК [24, 47, 49]. Отметим, что среди причин развития неалкогольного стеатоза выделяют дефицит ферментов пероксисомального β -окисления жирных кислот (ЖК) и, как следствие, накопление дикарбоновых кислот. Их недостаток приводит к гиперактивации генов, регулирующих экспрессию рецепторов PPAR- γ , МДА и гидроксиналенала [23, 30].

На сегодняшний день установлена прямая и опосредованная токсичность ЖК, что способствует ингибированию K^+/Na^+ -АТФазы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активизации пути утилизации избытка ЖК путем вовлечения в процесс рецепторов PPAR- α . Таким образом, механизмами, способствующими накоплению жира в гепатоцитах, являются: увеличение поступления ЖК в печень, снижение скорости β -окисления ЖК и повышение их синтеза в митохондриях печени, а также снижение синтеза или секреции ЛПОНП [58].

Также недостаточность мультифункциональных ферментов, вовлеченных в митохондриальное β -окисление ЖК, может приводить к развитию жировой болезни печени. Разорванные средние и длинные цепи генов ацетил-КоА-дегидрогеназы, дефекты в β -окислении ЖК могут стать одной из причин развития микро- и макровезикулярного стеатоза печени [50].

Известно, что катализатором β -окисления длинноцепочечных ЖК является митохондриальный трехфункциональный протеин (МТФ) – гетеротримерный протеин, состоящий из четырех α -субъединиц и четырех β -субъединиц [46].

Первичная или вторичная митохондриальная дисфункция является важным механизмом развития микро-везикулярного стеатоза, при которых нарушения митохондриального β -окисления незатерифицированных ЖК приводят к аккумуляции их в печени и этерификации в триглицериды, накапливающиеся в гепатоцитах в виде вкраплений [42].

Важная роль в патогенезе стеатоза, а также в развитии и/или прогрессировании стеатогепатита принадлежит ФНО- α , высокий уровень которого определяется у этой группы пациентов. Основным источником ФНО- α служат гепатоциты и клетки Купфера. ФНО- α индуцирует набухание митохондрий со снижением плотности их матрикса и потерей перегородок. Важно отметить, что повышенное содержание ФНО- α в сыворотке крови в спонтанной и индуцированной продукциях также отмечается на фоне дисбиоза кишечника, причем уровень ФНО- α напрямую связан со степенью выраженности дисбиотических нарушений. Проведение анти-ФНО- α -лечения способствует восстановлению активности комплексов I, II, III, V, активности β -окисления ЖК и архитектоники печени [30, 31, 43, 51, 61].

Клинические признаки острых и хронических заболеваний печени свидетельствуют о том, что, независимо от их этиологии, в клинических проявлениях на первый план выходят явления, характерные для митохондриальной дисфункции, такие как повышенная усталость, астенический синдром, нарушения сна, психоэмоциональная лабильность, мышечная слабость, непереносимость физических нагрузок, склонность к тахикардии и пр. [1, 12, 30].

Так как выраженность патологического процесса в печени связана с эффективностью аэробного окисления в печеночных клетках, то коррекция митохондриальной дисфункции является важной задачей. Коррекция митохондриальных нарушений при НАЖБП обычно проводится по нескольким направлениям:

- повышение эффективности энергетического обмена в тканях (тиамин, рибофлавин, никотинамид, L-карнитин, коэнзим Q10, витамин С, цитохром С и др.);
- предупреждение повреждения митохондриальных мембран свободными радикалами с помощью антиоксидантов (витамин Е, α -липоевая кислота) и мембранопротекторов;
- коррекция инсулинорезистентности (метформин, роsigлитазон, пиоглитазон и пр.);
- коррекция гиперлипидемии (ингибиторы ГМК-КОА-редуктазы: статины, производные фиброевой кислоты (фибраты), никотиновая кислота, секвестранты желчных кислот и пр.);
- лечение окислительного стресса (витамин Е, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, силимарин, метадоксин);
- нормализация функции и структуры печени – гепатопротекторы;
- восстановление нарушений микробиоценоза кишечника (антибиотики, с последующим назначением про-, пре-, сим-, син- и метабиотиков) [1, 30, 31].

В последнее время среди средств, влияющих на микробиоценоз кишечника, появилась новая группа препаратов – метабиотики [56]. Метабиотики – это биологически активные экзометаболиты пробиотических (симбиотических) микроорганизмов, оказывающие положительное влияние на хозяина и/или его микробиоту и способные оптимизировать физиологические функции организма, его регуляторные, метаболические и поведенческие реакции. Одним из представителей этой группы является препарат Актофлор-С, метабиотик нового поколения, разработанный ведущими российскими учеными. В его состав входят 12 активных соединений – аминокислот и органических кислот (аналогов метаболитов пробиотических штаммов), подобранных таким образом и в такой концентрации, что компоненты значимо усиливают (потенцируют) действие друг друга. В результате синергического действия метаболитов повышается активность и стимулируется рост собственной микрофлоры, а также подавляется рост патогенных микроорганизмов и патобионтов. Метабиотики продемонстрировали потенциальную эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях. Так, например, Актофлор-С оказывает положительное действие не только на микробиоту, но и на

организм человека, стимулируя регенерацию кишечного эпителия и работу иммунной системы [53]. Принимая во внимание вероятную патогенетическую роль микробных эндотоксинов (ЛПС) и бактериального этанола при НАЖБП, клинически перспективными представляются возможности метабиотиков по снижению негативных эффектов этанола, восстановлению нарушенной функции белковых плотных контактов, улучшению кишечного барьера, уменьшению алкоголь-индуцированного повреждения печени и потенциальному антиканцерогенному действию (профилактика гепатоцеллюлярной карциномы) [55].

Таким образом, исследования, проведенные в последние годы, дают возможность понять сущность происходящих изменений в печени при неалкогольном стеатозе, демонстрируют возможные механизмы его развития и прогрессирования. Среди ряда механизмов развития стеатоза основная роль принадлежит нарушению функции микробиоты [29, 46, 52]. Так, НАЖБП-ассоциированный дисбиоз толстой кишки у взрослых пациентов характеризуется увеличением численности эндотоксин- и этанол-продуцирующих грамотрицательных бактерий, прежде всего семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Escherichia* (филум *Proteobacteria*), а также рода *Bacteroides* (филум *Bacteroidetes*). Дисбиоз усугубляет нарушения барьерной функции кишечника, способствуя еще большему повышению проницаемости кишечного барьера и транслокации бактерий и эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов с последующей активацией TLR-4, продукцией провоспалительных молекул и цитокинов и развитием воспаления низкой степени активности в печеночной ткани (Тетерина Л.А. и соавт., 2012; Селиверстов П.В. и соавт., 2016; de Faria Ghetti F. et al., 2017). Указанные дисбиотические изменения способствуют развитию митохондриальной дисфункции, формированию стеатоза при НАЖБП с последующей трансформацией его в стеатогепатит и прогрессированием заболевания до стадий фиброза и цирроза [32].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радченко В.Г. и соавт. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии. *Фарматека*, 2017, 6: 14-21. / Radchenko VG. et al. The treatment algorithm for non-alcoholic fatty liver disease and the role of mitochondrial dysfunction in the development of NAFLD. *Pharmatek*, 2017, 6: 14-21.
2. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: Триада, 2011. 88 с. / Bondarenko VM. The role of opportunistic pathogenic bacteria in chronic inflammatory processes of various localizations. Tver: Triada, 2011. 88 p.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с. / Bondarenko VM, Matsulevich TV. Intestine dysbacteriosis as a clinical and laboratory syndrome: status update on the problem: a guide for practitioners. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 304 p.
4. Бондаренко В.М. Дисбактериоз. М.: Медицина, 1994, с. 334. / Bondarenko VM. Dysbacteriosis. M.: Meditsina, 1994, p. 334.
5. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 1999, 6: 102-105. / Vorobiev AA, Lykova EA. Normal microflora bacteria: biological properties and protective

SOLOPHARM

АКТОФЛОР®-С

На страже здоровья кишечника!



Метабиотик нового поколения – комплекс бактериальных метаболитов с доказанным регуляторным действием



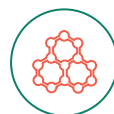
восстанавливает собственную микрофлору кишечника



устойчив к действию антибиотиков и ферментов



выпускается в удобной инновационной форме – юнидозы



не несет дополнительной микробной нагрузки

actoflor.ru

на правах рекламы

ООО «ПРОТЕКС», 195279, Россия, Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А.
Тел.: +7 (812) 385 47 87, Факс: +7 (812) 385 47 88
www.solopharm.com

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- functions. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 1999, 6: 102-105.
6. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Зуденков А.Е. и др. Сравнительное изучение пристеночной и просветной микрофлоры толстой кишки в эксперименте на мышах. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*, 2001, 1: 62-7. Vorobiev AA, Nesvizhskiy YuV, Zudenkov AE, et al. A comparative study of parietal and luminal colon microflora in an experiment in mice. *Zhurn. Mikrobiol., Epidemiol. i Immunobiol.*, 2001, 1: 62-7.
 7. Габриелян Н.И., Горская Е.М., Снегова Н.Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств. *Антибиотики и химиотерапия*, 2000, 9: 24-29. / Gabrielyan NI, Gorskaya EM, Snegova ND. Functions of the gastrointestinal tract microflora and the consequences of its disorders after surgical interventions. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2000, 9: 24-29.
 8. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. СПб., 2003, с. 36. / Grinevich VB, Uspenskiy YuP, Dobrynin VM, et al. Clinical aspects of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in general therapeutic practice. Spb., 2003, p. 36.
 9. Ситкин С.И. и соавт. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 142(6): 77-98. / Sitkin SI, et al. Dysbiosis in ulcerative colitis and celiac disease and its therapeutic correction by butyric acid plus inulin. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2017,(6):77-98.
 10. Ерофеев Н.П., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. М.: ООО «4ТЕ АРТ», 2012. 56 с. / Erofeev NP, Seliverstov PV, Radchenko VG. Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal and pathological conditions. M.: «4TE ART» LLC, 2012. 56 p.
 11. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. Казань, 2003. 86 с. / Zakirov IG. Intestinal dysbacteriosis in chronic viral hepatitis. Kazan, 2003. 86 p.
 12. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Рук-во для врачей. ИД «М-Вести», 2002. / Ivashkin VT. Liver and bile duct disorders. A guide for practitioners. M-Vesti Publishing House, 2002.
 13. Коршунов В.М. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2001, 2: 57-62. / Korshunov VM, et al. The qualitative composition of normal intestinal microflora in subjects of various age groups. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2001, 2: 57-62.
 14. Долгов В.В. и др. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с. / Dolgov VV. Clinical laboratory diagnostics. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 928 p.
 15. Корвякова Е.Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000, с. 44. / Koryukova ER. Intestinal dysbiosis after bacterial infections and methods of its correction. Synopsis of thesis. MD. Spb, 2000, p. 44.
 16. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Дисбактериоз (дисбиоз) кишечника: современное представление, диагностика и лечебная коррекция. М., 2008. 50 с. / Minushkin ON, Ardatkaya M.D. Dysbacteriosis (dysbiosis) of the intestine: modern presentation, diagnosis and treatment correction. M., 2008. 50 p.
 17. Ситкин С.И. и соавт. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 143(7): 4-50. / Sitkin SI, et al. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: A metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2017,(7):4-50.
 18. Лазебник Л.Б. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2017, 2(138): 22-37. / Lazebnik LB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (recommendations for therapists, 2nd edition). *Eksp Klin Gastroenterol*, 2017,(2):22-37.
 19. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Приказ Министерства здравоохранения РФ №231 от 09.06.2003. / Industry standard OST 91500.11.0004-2003 «Protocol of patients management. Dysbacteriosis of the intestine. « Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 of 09.06.2003.
 20. Петров Л.Н. Бактериальные пробиотики: биотехнология, клиника, алгоритм выбора. СПб.: ФГУП Гос. НИИ ОЧБ, 2008, с. 31. / Petrov LN. Bacterial probiotics: biotechnology, clinic, choice algorithm. Spb: Federal State Unitary Enterprise State Research Institute of Especially Pure Bioproducts. 2008, p. 31.
 21. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему. *Consilium Medicum*, 2004, 6(6): 406-9. Petukhov VA, Sternina LA, Travkin AE. Liver dysfunction and dysbiosis in Saveliev lipid distress syndrome: a modern view of the problem. *Consilium Medicum*, 2004, 6 (6): 406-9.
 22. Радченко В.Г. и соавт. Пищевые волокна в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 1: 20-27. / Radchenko VG, et al. Dietary fiber in clinical practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2010, 1: 20-27.
 23. Чихачева Е.А. Повышение эффективности терапии больных с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочечными жирными кислотами. *Лечащий Врач*, 2013, 1: 1-6. Chikhacheva EA. Enhancement of therapy efficacy in patients with liver diseases against the background of intestinal dysbiosis associated with altered short-chain fatty acids. *Lechashchiy Vrach*, 2013, 1: 1-6.
 24. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2011. 526 с. Radchenko VG, Shabrov AV, Zinovieva EN, Sitkin SI. Liver and bile duct diseases: a guide for practitioners. Spb.: SpecLit, 2011. 526 p.
 25. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб., 2009, 28 с. Radchenko VG, Safronenkova IG, Seliverstov PV. Clinical aspects of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in patients with chronic liver diseases. St. Petersburg, 2009, 28 p.
 26. Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб., 2010, 36 с. / Radchenko VG, Sitkin SI, Seliverstov PV. Principles of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in patients with chronic liver diseases. Spb, 2010, 36 p.
 27. Тетерина Л.А. и соавт. Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии. *Лечащий врач*, 2012, 9: 73-78. / Teterina LA, et al. The role of the colon microflora in the development of latent hepatic encephalopathy. *Lechashchiy Vrach*, 2012, 9: 73-78.
 28. Радченко В.Г., Суворов А.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Тетерина Л.А. Возможности применения синбиотиков у пациентов с хроническими заболеваниями печени. СПб., 2010, 30 с. / Radchenko VG, Suvorov AN, Sitkin SI, Seliverstov PV, Teterina LA. Therapeutic potential of synbiotics in patients with chronic liver diseases. St. Petersburg, 2010, 30 p.
 29. Селиверстов П.В. и соавт. Роль нарушений микробиоценоза кишечника и экзометаболизма микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2016, 3-4: M21-M22. / Seliverstov PV, et al. The role of intestinal microbiocenosis and microbiota exometabolites disorders in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2016, 3-4: M21-M22.
 30. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Роль митохондриальной цитопатии при стеатозе у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 16: 16-24. / Seliverstov PV, Radchenko VG. The role of mitochondrial cytopathy in steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2017, 16: 16-24.
 31. Селиверстов П.В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 23 с. / Seliverstov PV. Intestinal dysbiosis and its correction methods in patients with chronic liver diseases. Synopsis of thesis. PhD in medicine. St. Petersburg, 2011. 23 p.
 32. Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Лазебник Л.Б., Авалуева Е.Б., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В., Скворцова Т.Э., Приходько Е.М., Суворова М.А. Saccharomyces boulardii модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), препятствуя прогрессированию заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2018, 2(150). / Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG, Lazebnik LB, Avalueva EB, Vakhitov TYa, Demyanova EV, Skvortsova TE, Prikhodko EM, Suvorova MA. Saccharomyces boulardii modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), thus preventing the progression of the disease. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2018,(2).
 33. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей. *Терапевтический архив*, 2004, 2: 67-71. / Tkachenko EI. Nutrition, human endoecology, health, illness. A modern view of the problem of their interrelations. *Tерапевтический Arkhiv*, 2004, 2: 67-71.
 34. Ткаченко Е.И. Теория адекватного питания и трофология как методологическая основа лечения и профилактики заболеваний внутренних органов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии*, 2001, 11(4): 15-22. Tkachenko EI. Theory of adequate nutrition and trophology as a methodological basis for the treatment and prevention of internal organs diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Kolonoproktologii*, 2001, 11 (4): 15-22.
 35. Ткаченко Е. И., Суворов А. Н. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению.

- СПб., 2009. 35 с. /Tkachenko EI, Suvorov AN. Intestinal dysbiosis: a guide on diagnosis and treatment. St. Petersburg, 2009. 35 p.
36. Фирсов Н.Н. Микробиология: словарь терминов. М.: Дрофа, 2006. 256 с. /Firsov NN. Microbiology: a glossary of terms. M.: Drofa, 2006. 256 p.
 37. Шендеров БА. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи-принт, 2008. 319 с. /Shenderov BA. Functional nutrition and its role in the prevention of metabolic syndrome. Moscow: DeLi-print, 2008. 319 p.
 38. Bellantani S, Saccoccio G, Masutti F et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *An. Intern. Med.*, 2000, 132: 112–7.
 39. Bosch J, Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension. *Hepatology*, 2000, 32: 141–56.
 40. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 69: 1046–51.
 41. Duboc H et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2013 Apr, 62(4): 531–9. doi: 10.1136/gutjnl-2012–302578.
 42. Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Sciences*, 2004, 305: 626–629.
 43. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol. Immunol.*, 2003, 40(7): 395–405.
 44. Fukata M, Arditi M. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation. *Mucosal Immunol*, 2013 May, 6(3): 451–63. doi: 10.1038/mi.2013.13.
 45. Lupetti A, Paulusma-Annema A, Welling MM, Dogterom-Ballering H, Brouwer CP, Senesi S, Van Dissel JT, Nibbering PH. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazole against *Candida* species. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47(1): 262–267.
 46. Ibdah JA et al. Lack of mitochondrial trifunctional protein in mice causes neonatal hypoglycemia and sudden death. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107: 1403–1409.
 47. Mark N, de Alwis W, Day CP. Current and future therapeutic strategies in NAFLD. *Curr. Pharm. Des.*, 2010, 16(17): 1958–1962.
 48. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*, 2015 Jan, 37(1): 47–55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4.
 49. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs*, 2005, 65(17): 2445–2461.
 50. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes*, 2006, 55(suppl. 2): S9–S15.
 51. Wei Y et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14: 193–199.
 52. Powel EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology*, 2005, 42: 5–13.
 53. Vakhitov TY, Chalisova NI, Sitkin SI, Sall TS, Shalaeva ON, Demyanova EV, Morugina AS, Vinogradova AF, Petrov AV, Nozdachev AD. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl Biol Sci*, 2017 Jan, 472(1): 8–10. doi: 10.1134/S0012496617010069.
 54. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis – an overview. *J. Physiol Pharmacol*, 2009 Dec, 60(Suppl 6): 61–71.
 55. Sharma M, Shukla G. Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Front Microbiol*, 2016 Dec 2, 7: 1940. doi: 10.3389/fmicb.2016.01940.
 56. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*, 2013 Apr 12, 24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
 57. Quigley EM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017 May, 14(5): 315–320. doi:10.1038/nrgastro.2017.29.
 58. Chang CY et al. Therapy of NAFLD: Antioxidants and Cytoprotective Agents. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, 40: S51–S60.
 59. Adams LA et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2005, 129: 113–121.
 60. Valko M, Leibfriz D, Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2007, 39(1): 44–84.
 61. Younossi ZM. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, 28(1): 2–12.

УЧЕНЫЕ НАШЛИ СПОСОБ УМЕНЬШИТЬ РИСК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Открытие ученых может привести к разработке новых методов терапии воспалительного повреждения кишечника после трансплантации. Пересадка костного мозга зачастую является единственным доступным методом, который может спасти жизнь пациентам с лейкемией, однако при этом риск осложнений достаточно высок. Несмотря на то что на поиск подходящего донора тратится значительное количество ресурсов, половина пациентов испытывает нежелательные реакции со стороны иммунной системы, при которых поражаются кожа и печень, а также практически в 50% случаев – кишечник. Ученым из Германии удалось найти причину этого, в некоторых случаях жизнеугрожающего, воспаления кишечника. Это, возможно, дает основу для разработки новых методов лечения. Выраженная иммунная реакция запускается особыми иммунными клетками донора. Данные Т-лимфоциты распознают клетки реципиента как чужеродные и атакуют их. Ученые смогли продемонстрировать, что в контроле данных Т-лимфоцитов играет роль белок BATF. Активность данного белка может привести к развитию высокоактивных иммунных клеток, которые усиливают выраженность воспалительного процесса, взаимодействуя с другими иммунными клетками, что вызывает выраженное поражение кишечника после трансплантации стволовых клеток. Группе ученых также удалось продемонстрировать другой механизм, который запускается при трансплантации. Т-лимфоциты донора, которые мигрируют в кишечник, выделяют цитокин (GM-CSF, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор), который запускает воспалительную реакцию в кишечнике. С помощью препаратов, которые препятствуют развитию и функционированию данных Т-лимфоцитов, воспалительный процесс в кишечнике был прекращен. Ученые надеются, что открытие данного молекулярного механизма приведет к разработке новых методов лечения воспаления кишечника после трансплантации, повышая выживаемость после пересадки костного мозга.

ОБНАРУЖЕН НОВЫЙ СПОСОБ БОРЬБЫ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В

Разработанный учеными препарат способен атаковать вирус гепатита В со всех сторон, одновременно предотвращая репликацию и уничтожая новые копии вируса. Американские ученые сделали важный шаг на пути к созданию препаратов, способных бороться с вирусом гепатита В, который может вызвать печеночную недостаточность и злокачественные новообразования печени. На данный момент новый класс противовирусных препаратов проходит клинические испытания. Авторы исследования объясняют, каким образом структура вируса гепатита В меняется при соединении с экспериментальным препаратом. Исследователи отмечают, что разработанный ими препарат способен атаковать вирус гепатита В со всех сторон, одновременно предотвращая репликацию и уничтожая новые копии вируса. Большинство вирусов защищают свой генетический материал, ДНК и РНК внутри белковой оболочки, которую называют капсидом. Исследования ученых помогли выявить класс молекул СРАМ (аллостерические модуляторы капсидных белков), которые разрушают объединение капсидных белков. Молекулы СРАМ атакуют вирусы, разрушая их оболочку, даже если она уже полностью сформировалась. Для того чтобы совершить данное открытие, ученые связали молекулы СРАМ с химическим веществом TAMRA с целью сделать их флуоресцентными и упростить их обнаружение во время экспериментов. Используя криоэлектронную микроскопию, исследователи выявили, что молекула СРАМ способна гнуть и деформировать капсид вируса. Ученые полагают, что данный подход может быть также эффективен в борьбе с другими вирусами. Результаты исследования, в ходе которого были выявлены механизмы разрушения капсидов, могут привести к разработке усовершенствованных методов лечения любых вирусов.

С.В. МОРОЗОВ¹, К.М.Н., Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ², К.М.Н., В.С. КРОПОЧЕВ¹¹ Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии, Москва² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЭРОЗИВНЫМ ЭЗОФАГИТОМ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – одно из наиболее широко встречающихся заболеваний гастроэнтерологического профиля. Выделяют несколько форм заболеваний, в том числе неэрозивную форму, эрозивный эзофагит, пищевод Барретта. В статье представлен обзор средств, используемых для лечения эрозивной формы ГЭРБ и длительной поддерживающей терапии с позиций доказательной медицины. Основными целями лечения эрозивного эзофагита являются заживление повреждений слизистой оболочки пищевода, обеспечение длительной ремиссии заболевания, нормализация качества жизни больных. В настоящее время основой терапии эрозивного эзофагита являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Эти препараты используются на всех этапах лечения как для купирования симптомов, так и для заживления повреждений слизистой оболочки пищевода, а также в составе длительной поддерживающей терапии. Ввиду необходимости длительного использования ИПП закономерно возникают вопросы об их безопасности. В публикациях последних лет отмечена возможность увеличения рисков развития хронической болезни почек, инфаркта миокарда, пневмоний, развития дефицита кальция, магния, железа, витамина B₁₂. В то же время анализ исследований, лежащих в основе наличия рисков длительного использования ИПП, выявляет ряд существенных недостатков, уменьшающих их доказательную ценность. В настоящей работе приведены данные о наиболее часто обсуждаемых рисках и их критическая оценка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лечение, эрозивный эзофагит, ингибиторы протонной помпы, деклансопразол.

S.V. MOROZOV¹, PhD in medicine, Yu.A. KUCHERYAVY², PhD in medicine, V.S. KROPOCHEV¹.¹ Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

TREATMENT OF PATIENTS WITH EROSIIVE ESOPHAGITIS. A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Gastroesophageal reflux disease is one of the most common diseases of the gastroenterological profile. There are several forms of illness, including non-erosive forms, erosive esophagitis, Barrett esophagus. The article provides an overview of the drugs used to treat the erosive form of GERD and long-term supportive therapy from the perspective of evidence-based medicine. The main objectives of the treatment of erosive esophagitis are to heal esophagus mucosa lesions, achieve long-term remissions, and normalize the patients' life quality. The proton pump inhibitors (PPIs) have steadily become the mainstay in treatment of erosive esophagitis. These drugs are used at all stages of treatment, both for the relief of symptoms and healing of oesophagus mucosa lesions, and as the long-term supportive therapy. Due to the need for long-term use of IPI, their safety are open to question. The recent publications reported an increased risk of chronic kidney disease, myocardial infarction, pneumonia, calcium, magnesium, iron, vitamin B12 deficiency. At the same time, the analysis of studies underlying the risks of long-term PPI use detected some significant disadvantages that reduce their evidence-based value. This paper provides data on the most frequently discussed risks and critical assessment of them.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, treatment, erosive esophagitis, proton pump inhibitors, dexlansoprazole.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – состояние, характеризующееся развитием значимо беспокоящих пациента симптомов вследствие рефлюкса желудочного содержимого. Является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения в большинстве стран мира [1]. Данные популяционных исследований свидетельствуют о наличии тенденции к росту частоты встречаемости проявлений этого заболевания во всем мире [2–6]. Наличие симптомов ГЭРБ, таких как изжога и отрыжка кислым, существенно ухудшает качество жизни больных и сопряжено с экономическими затратами, связанными с утратой трудоспособности, высокой стоимостью диагностики и лечения [2, 4, 7].

Спектр осложнений заболевания – пептические стриктуры пищевода, кровотечения из эрозий и язв, формирование аденокарциномы пищевода – обуславливают необходимость своевременной диагностики и качественного лечения ГЭРБ [4, 7].

Долгое время неэрозивная форма ГЭРБ рассматривалась как «начальное» проявление заболевания, а эрозивная или язвенная формы рефлюкс-эзофагита с его осложнениями – в качестве «развернутой» стадии заболевания. Результаты наблюдений, имеющих в настоящее время, позволяют считать, что эрозивная форма (ЭЭ) и неэрозивная форма ГЭРБ (НЭРБ) не имеют тенденции к самостоятельной трансформации одна в другую и могут существовать независимо друг от друга [8–10]. Более того, ряд авторов предлагает выделять третью самостоятельную

форму заболевания – пищевод Барретта [11], возникающую не только на фоне ЭЭ, но и на фоне НЭРБ, а также в ряде случаев протекая без типичных симптомов ГЭРБ. Вероятно, такая особенность течения заболевания обусловлена совокупностью факторов: генетическими особенностями пациентов, их образом жизни, а также комплексным влиянием окружающей среды, которые в совокупности определяют баланс между защитными свойствами слизистой оболочки пищевода и активностью повреждающих факторов [12].

Целями терапии при любых проявлениях ГЭРБ являются: быстрое и эффективное устранение симптомов заболевания, обеспечение заживления повреждений слизистой оболочки, обеспечение длительной ремиссии заболевания, улучшение качества жизни пациентов, снижение риска осложнений [1].

Достижение этих целей возможно при использовании ряда подходов. Одним из них является модификация образа жизни и диеты. Современные диетологические рекомендации включают коррекцию рационов больных с ограничением использования жиров, в особенности животного происхождения, отказ от употребления алкоголя, уменьшение общей калорийности рациона, увеличение квоты пищевых волокон в рационе больных. Используется дробное питание небольшими по объему порциями, последний прием пищи рекомендуют проводить не менее чем за два часа до сна. Эффективность модификации образа жизни и диеты не была оценена в сравнительных исследованиях у больных эрозивным эзофагитом. Имеются лишь отдельные исследования по оценке эффективности диетологических подходов у больных неэрозивной формой ГЭРБ [13, 50].

Для фармакологической коррекции проявлений ГЭРБ используется несколько групп лекарственных средств.

Антациды и алгинаты

Данные, полученные в ходе исследования распространенности изжоги среди взрослых пациентов, посещающих участкового врача-терапевта (АРИАДНА), свидетельствуют о том, что 80% респондентов, испытывающих данный симптом, принимают антацидные препараты или алгинаты [14]. Данные анализа фармацевтического рынка свидетельствуют об аналогичной тенденции и в США: продажи безрецептурных средств (включая антациды и алгинаты) превышают 1,2 млрд долл. в год [15]. Популярность этих средств, сохраняющаяся по настоящее время, легко объяснима. Действительно, как препараты из группы антацидов, так и алгинаты или их комбинации позволяют добиться быстрого купирования изжоги. Результаты исследований показывают, что начало их действия отмечается в пределах 3–7 минут [16–17]. Кроме того, в большинстве стран мира эти средства отпускаются без рецепта, что делает их наиболее доступным способом, помогающим пациентам облегчить симптомы ГЭРБ до визита к врачу для получения адекватной медицинской помощи [18]. Общим недостатком этих средств является небольшая длительность действия: от 20 до 60 минут для антацидов и до 4 часов для алгинатов, что предполагает необходи-

мость их повторного использования при выраженных и упорных симптомах [15, 17]. Небольшая по длительности эффективность обусловлена особенностями механизма действия: для антацидов – это нейтрализация некоторого количества уже имеющейся в желудке кислоты, в то время как для алгинатов дополнительно – создание флотирующей взвеси с нейтральным уровнем pH на поверхности желудочного содержимого, предположительно оказывающего протективное воздействие на слизистую оболочку пищевода в случае рефлюкса [19]. К сожалению, исследования *in vivo* с использованием сцинтиграфии и эндоскопических исследований не подтвердили возможность адгезии этой взвеси к слизистой оболочке пищевода и также продемонстрировали кратковременность (20–60 мин для антацидов и 1–3 часа для алгинатов) ее нахождения в желудке [27, 20–23]. Следует отметить, что эффективность этих средств наиболее выражена после приема пищи [24]. Исходя из этих фактов, вероятно, сферой их современного использования является симптоматическое использование для быстрого купирования изжоги или боли за грудиной, возникающих после приема пищи у тех пациентов, которые испытывают симптомы редко (менее 1 раза в неделю) [3]. Отсутствие системного действия и низкая вероятность побочных действий также обуславливают возможность симптоматического использования этих средств при возникновении изжоги у беременных [25, 26].

Прокинетики

К этой группе средств относятся цизаприд, метоклопрамид, домперидон, тегасерод, итоприд. Фармакологическое действие этих препаратов заключается в усилении антропилической моторики, приводящей к ускоренной эвакуации желудочного содержимого, повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и тем самым уменьшению количества гастроэзофагеальных рефлюксов и времени контакта желудочного содержимого со слизистой пищевода [27]. Использование ряда из этих средств ограничено ввиду имеющихся побочных действий (цизаприд, тегасерод). Использование препаратов этой группы для лечения НЭРБ широко обсуждается [27, 28]. Действительно, увеличение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и ускорение эвакуации из желудка могло бы существенно улучшить эффективность лечения ГЭРБ. Несмотря на то что имеющиеся данные свидетельствуют о возможности достижения этих эффектов, по крайней мере, при использовании некоторых препаратов этой группы [29], до настоящего времени масштабных исследований, подтверждающих эффективность препаратов этой группы, не получено. Небольшие по численности включенных пациентов работы оценивали эффективность прокинетиков в купировании симптомов заболевания при НЭРБ, однако в полной мере оценить результаты не представляется возможным, поскольку ввиду отсутствия верификации диагноза в эти работы могли быть включены пациенты с наличием функциональной диспепсии [30]. В метаанализе работ, посвященных эффективности прокинетиков в устранении симптомов ГЭРБ, как в виде монотерапии, так и в комбинации с антисекре-

торными средствами отношение шансов наличия положительного эффекта составило 1,7 (95%ДИ 1,37–2,12) по сравнению с плацебо. При этом увеличение вероятности купирования симптомов варьировало от 18% до 41% (NNT 3–6) [31], что позволило авторам сделать вывод об умеренной силе доказательной базы в отношении купирования симптомов ГЭРБ при помощи этих средств.

Антисекреторные средства

Антисекреторные средства – препараты выбора для фармакологической терапии ГЭРБ. Выделяют 2 класса кислотоснижающих препаратов: блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Различием в действии этих двух групп препаратов является воздействие их на разные уровни выработки кислоты. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (БН₂РГ) – циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин и роксатидин – частично влияют на выработку соляной кислоты, угнетая лишь стимулирующие влияния гистамина, в то время как ингибиторы протонного насоса влияют на общий конечный этап ее секреции, что и обуславливает их большую эффективность. Скорость наступления эффекта после приема однократной дозы препаратов этой группы составляет 1–3 часа, продолжительность антисекреторного действия для БН₂РГ относительно небольшая, в среднем по классу составляя 8–10 часов, кроме того, для всех представителей этой группы лекарственных средств характерно последовательное снижение эффективности при длительном приеме за счет синдрома «усталости рецепторов» [32, 33].

Все имеющиеся в настоящее время ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол, декслансопразол) необратимо блокируют общий конечный этап выработки кислоты – H^+K^+ -АТФазу за счет образования ковалентной связи с ней. Скорость наступления эффекта при однократном приеме стандартной разовой дозы составляет в среднем около 2 часов, при этом продолжительность действия, варьируя между отдельными представителями данного класса лекарственных средств, а также в связи с генетическими особенностями пациентов может достигать 72 часов [34].

Возможности современной терапии неэрозивной формы ГЭРБ были рассмотрены нами в одной из предыдущих работ [13]. В настоящей публикации рассмотрены современные аспекты лечения рефлюкс-эзофагита (эрозивной формы ГЭРБ).

В соответствии с современными рекомендациями основной терапии данной формы заболевания является использование ИПП [35, 36]. При этом основными целями их назначения являются достижение заживления повреждения слизистой оболочки пищевода в возможно короткие сроки и удержание ремиссии заболевания на максимально длительный срок, при этом должна быть обеспечена безопасность пациентов в течение всего периода лечения.

ЗАЖИВЛЕНИЕ ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА

Широкое внедрение в клиническую практику ИПП позволило не только достаточно эффективно влиять на

симптомы ГЭРБ, но и обеспечивать заживление эрозий пищевода. На основании наблюдений за больными ГЭРБ, получавшими омепразол, Н. Белл с соавт. выявили закономерность, что заживление эрозий пищевода к контрольному сроку 8 нед. происходит в 80–90% случаев, если удается поддержать pH в пищеводе > 4 не менее 16–22 часов на протяжении суток [37]. Действительно, обеспечить надежную кислотосупрессию на столь длительный срок в настоящее время возможно лишь с использованием ИПП, даже несмотря на появление новых представителей БН₂РГ, обладающих лучшим, по сравнению с предыдущими представителями этого класса, фармакокинетическим профилем.

К настоящему времени опубликовано большое число работ, в которых оценены эффекты различных ИПП на подавление желудочной секреции в прямых и непрямых исследованиях. Их результаты свидетельствуют о том, что доля времени суток с pH>4 при использовании ИПП в течение 5 дней колеблется от 43,7% (омепразол 20 мг 1 р/сут) до 85,4% (эзомепразол 40 мг 2 р/сут), тем самым обеспечивая предпосылки для нормализации кислотности в пищеводе [38–44]. Действительно, при оценке эффекта различных ИПП на уровне закисления в нижней трети пищевода оказывается, что к 5–7-му дню лечения удается снизить долю времени с pH менее 4 с исходных 20% до 1–3% [45–46]. Очевидно, что этим обусловлена эффективность ИПП в отношении заживления ЭЭ в контрольные сроки. Анализ данных исследований эффективности различных ИПП в заживлении ЭЭ к контрольному сроку 4 нед. в среднем составляет 72% (от 47,5% при использовании лансопразола 30 мг 1 р/сут до 81,7% при использовании эзомепразола в дозе 40 мг 1 р/сут), а к контрольному сроку 8 недель – 91% (от 77,5% при использовании лансопразола 30 мг 1 р/сут до 95,5% при использовании пантопразола 40 мг 1 р/сут) [47]. Различия, получаемые в различных исследованиях, могут быть обусловлены вариабельным соотношением «тяжелых» стадий эзофагита (с вовлечением большей части окружности пищевода в воспалительный процесс), а также генетическими особенностями пациентов, вошедших в исследование (что может оказывать влияние на скорость метаболизма ИПП и, соответственно, эффективность терапии). Тем не менее результаты двух метаанализов свидетельствуют о том, что эзомепразол 40 мг 1 р/сут превосходит все остальные представители ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, декслансопразол) в эффективности заживления эрозий в пищеводе к контрольному сроку 8 нед. [47, 48]. Эффективность эзомепразола 40 мг в отношении обеспечения заживления эрозий пищевода к контрольному сроку 4 нед. также оказалась выше по сравнению с другими ИПП, однако данные нескольких исследований свидетельствуют о недостоверных различиях в его эффективности в этой контрольной точке по сравнению с эффектом декслансопразола 60 мг/сут [49]. Упомянутые ограничения связаны с небольшим количеством накопленных данных о сравнительной клинической эффективности декслансопразола, поскольку данный препарат был одобрен к использованию FDA лишь в 2009 г. В то же время улучшен-

ный фармакокинетический профиль этого лекарственного средства за счет двойного высвобождения препарата в кишечнике обеспечивает наиболее полное угнетение желудочной секреции с максимальными значениями pH в желудке по сравнению с другими ИПП, что позволяет предполагать у него значительный потенциал [50]. Кроме того, декслансопразол не требует обязательного приема за 30 минут до еды, что увеличивает удобство и, как следствие, возможную приверженность к лечению, поэтому у ряда пациентов декслансопразол может стать средством выбора в лечении ЭЭ.

ПОДДЕРЖАНИЕ РЕМИССИИ ЭРОЗИВНОГО ЭЗОФАГИТА

Заживление повреждений слизистой пищевода у больных эрозивным эзофагитом является лишь первоочередной задачей. Естественное течение заболевания характеризуется возвратом исходной эндоскопической картины при отсутствии поддерживающей терапии в 80% случаев через 6–12 месяцев [51, 52]. Соответственно, больные эрозивной формой ГЭРБ требуют длительной, зачастую пожизненной антисекреторной терапии [47, 52]. Выбор режима поддерживающего лечения зачастую представляет непростую задачу, поскольку выбор представлен использованием стандартной дозы использовавшегося для заживления повреждений слизистой оболочки пищевода лекарственного средства, половины стандартной дозы его же или другого препарата для поддержания ремиссии. Эффективность различных ИПП в поддержании ремиссии ЭЭ была оценена в ряде работ. Так, в исследовании D.A. Johnson и соавт. было показано, что при использовании эзомепразола 40 мг в сутки ремиссия ЭЭ через 6 месяцев наблюдения обеспечивается у 93,6%

больных, при использовании этого же препарата в дозе 20 мг – у 93,2%, в то время как при использовании дозы 10 мг – лишь у 57,1% больных [53]. В ходе сравнительных исследований эзомепразола 20 мг/сут в сравнении с другими ИПП выявлена большая его эффективность в удержании ремиссии в контрольные сроки 6 месяцев (рис.).

В одном из исследований была показана возможность поддержания ремиссии ЭЭ в течение 42 нед. у более чем 90% больных при использовании рабепразола 10 мг/сут или омепразола 10 мг/сут [57]. Однако данные этого исследования невозможно экстраполировать на европейскую популяцию, поскольку исследование было выполнено с участием корейских пациентов, среди которых распространённость генотипа, обуславливающего медленный метаболизм ИПН и, соответственно, большую эффективность ИПН, выше [58].

Одним из возможных вариантов поддерживающего лечения у больных эрозивной формой ГЭРБ является терапия «по требованию», когда пациент принимает препарат лишь тогда, когда у него возникают симптомы, обусловленные рефлюксом (чаще всего изжога и отрыжка кислым). Однако эффективность такого лечения оказалась гораздо ниже в поддержании эрозивного эзофагита по сравнению с длительным постоянным приемом ИПП в поддерживающих дозах.

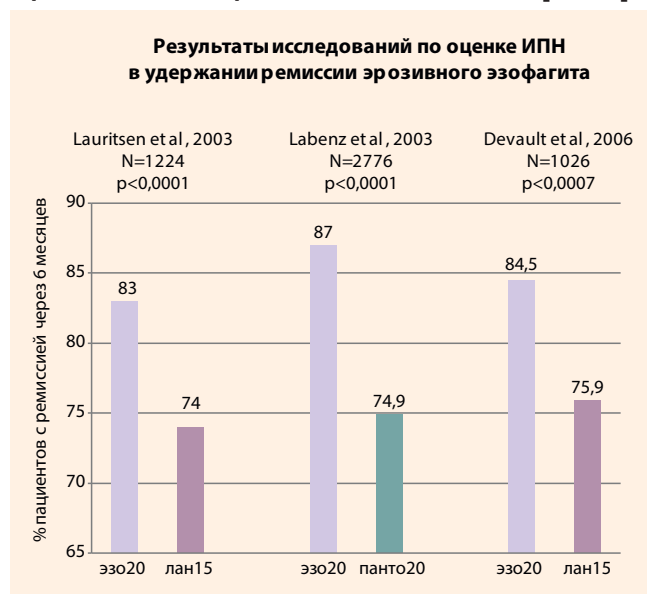
При оценке количества пациентов, у которых наблюдалась ремиссия заболевания через 6 месяцев, отсутствие эрозий пищевода в группе, получавшей эзомепразол 20 мг в режиме «по требованию» (n = 234), составило 58%, в то время как у тех пациентов, которые принимали препарат постоянно (n = 243), не было признаков эрозивного эзофагита значительно чаще – у 81% [59].

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИПП

Длительное использование ИПП является необходимостью при ряде заболеваний, в том числе и при эрозивной ГЭРБ. Соответственно, аспекты, связанные с безопасностью применения этой группы средств, становятся весьма актуальными. В последние годы появились многочисленные высказывания и гипотезы, предполагающие разнообразные и даже якобы серьезные риски нежелательных явлений при длительном применении ИПП. В частности, обсуждались такие потенциальные осложнения длительной терапии ИПН, как гипергастринемия, карциноид, атрофический гастрит, кишечная метаплазия и рак желудка; ахлоргидрия и снижение бактерицидности желудочного сока, приводящие, в свою очередь, к повышению риска бактериальных кишечных инфекций, возникновению аспирационной пневмонии, мальабсорбции жиров, минералов и витаминов. В таблице 1 приведены наиболее часто обсуждаемые возможные риски при длительном использовании ИПП [60].

Действительно, данные двух исследований, опубликованные в 2016 г., свидетельствуют о том, что использование ИПП может провоцировать развитие хронической болезни почек (ХБП), причем вне связи с острым интер-

Рисунок. Сравнительная эффективность различных представителей ИПН в удержании ремиссии эрозивного эзофагита по данным сравнительных исследований [54–56]



стициальным нефритом [61, 62]. В первом из них были исследованы две когорты пациентов: в одну вошли 10 482 пациента, которые находились под наблюдением; вторую составили данные о 249 751 больном, полученные в ходе ретроспективного анализа. Анализ возможных факторов риска развития ХБП выявил, что одним из них является использование ИПН, причем риск в первой когорте составил 50%, а во второй – 17%.

В другом исследовании анализировалась частота выявления ХБП у больных, получавших длительно ИПП (173 321 человек) или НЗБРГ (20 270 человек) за период наблюдения 5 лет. Авторы включали пациентов с нормальным уровнем клубочковой фильтрации исходно и диагностировали наличие ХБП в том случае, если уровень клубочковой фильтрации снижался до уровня менее чем 60 мл/мин/1,73 м². Авторы выявили абсолютный годовой избыточный риск развития ХБП у лиц, принимающих ИПН 1,8%.

Детальный анализ результатов обоих этих исследований свидетельствует о том, что, скорее всего, они были обусловлены ошибкой планирования исследования, поскольку не учитывалась исходная тяжесть сопутствующей патологии у лиц, включенных в исследование (например, сахарного диабета).

Деменция

Накопление бета-амилоидного белка (БА) в головном мозге считается одной из возможных причин развития болезни Альцгеймера. Микроглиальные клетки используют АТФазы V-типа для разрушения БА. В исследованиях на мышах был показано, что ИПП могут блокировать работу этих ферментов, что может приводить к накоплению БА в головном мозге животных [63]. Опубликованные недавно результаты исследования, в ходе которого были обследо-

ваны 3 327 пациентов старше 75 лет, свидетельствовали, что частота встречаемости деменции (как на фоне болезни Альцгеймера, так и без нее) выше на 38% среди тех из них, кто принимал ингибиторы протонного насоса [64]. В дальнейшем был проведен ретроспективный анализ данных страховых компаний в отношении лиц старше 75 лет (включивший данные более половины лиц этой возрастной группы в Германии), в ходе которого было выявлено, что риск развития деменции выше на 44% среди тех, кто постоянно употреблял ИПП, по сравнению с теми, кто не использовал препараты этой группы [65]. Среди тех, кто использовал ИПП периодически, риск развития деменции был выше на 16% по сравнению с теми, кто ИПП не использовал. Казалось бы, эти результаты могут четко свидетельствовать о возможном риске использования ИПП? Однако следует обратить внимание на то, что пациенты, начинающие лечение ИПП, в особенности в пожилом возрасте, имеют большой спектр сопутствующей патологии. В цитируемых исследованиях у пациентов, которым были назначены антисекреторные средства, частота выявления депрессивных расстройств, нарушений мозгового кровообращения в анамнезе была поразительно высока. И кроме того, эти больные чаще получали одновременно несколько лекарственных препаратов. Все это могло в значительной мере отразиться на результатах исследования и не позволяет в полной мере соотнести риски развития деменции с приемом ИПП [60].

Переломы костей

Возможность развития переломов костей при приеме ИПП широко обсуждается практически со времени регистрации первого препарата этой группы. Потенциально такая связь может существовать за счет сниже-

Таблица. Возможные риски длительного использования ИПП [цит. по 60]

Возможное побочное действие	Относительный риск	Источник оценки риска	Источник оценки частоты НЯ	Абсолютный оценочный риск
Хроническая болезнь почек	Рост на 10–20%	Lazarus et al	Lazarus et al	0,1–0,3% на пациента в год
Деменция	Увеличение на 4–80%	Haenisch et al	Haenisch et al	0,07–1,5% на пациента в год
Переломы трубчатых костей	Рост от 30% до x 4 раза	Yang et al	Yang et al	0,1–0,5% на пациента в год
Инфаркт миокарда	Нет взаимосвязи по данным РКИ			
Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке	Увеличение риска в 2–8 раз	Lo et al	Нет данных	Невозможно оценить
Инфекции <i>Campylobacter</i> и <i>Salmonella</i>	Увеличение риска в 2–6 раз	Bavishi et al	Crim et al	0,2–0,3% на пациента в год
Спонтанный бактериальный перитонит	Увеличение риска от 50% до x3 раз	Xu et al	Fernandez et al	От 3 до 16% на пациента в год
Инфекция <i>C. difficile</i>	От отсутствия риска – до 3-кратного увеличения риска	Furuya et al	Lessa et al	0–0,09% на пациента в год
Пневмония	Нет взаимосвязи по данным РКИ			
Дефицит микронутриентов	Увеличение риска на 60–70%	Lam et al	Bailey et al	0,3–0,4% на пациента в год
Опухоли желудочно-кишечного тракта	Нет ассоциации по данным РКИ			

ния кислотопродукции в желудке и связанной с ней мальабсорбцией кальция, за счет гастрин-индуцированной гиперпаратиреоидной гиперплазии, а также за счет угнетения вакуолярной АТФазы остеокластов. Данные риски были отмечены во многих [66], но не во всех [67] исследованиях. Минерализация костной ткани может зависеть от множества причин, которые не всегда могут быть учтены в ходе одной работы. В последнее время стали доступны новые методы исследования костной ткани, такие как, например, объемная компьютерная абсорбциоденситометрия. В одном из исследований было показано, что использование ИПП может обусловить уменьшение минерализации трабекулярной части шейки бедра [68], однако другие работы в принципе отрицают возможное влияние длительного приема ИПП на минерализацию костей [67, 69]. В соответствии с имеющейся в настоящее время доказательной базой контролировать минеральную плотность костной ткани у больных, получающих ИПП, необходимости нет [60].

Риски инфаркта миокарда

Около десяти лет назад активно обсуждалась возможность ИПП увеличивать риски инфаркта миокарда (ИМ) за счет конкуренции за пути метаболизма с антиагрегантными средствами. Например, клопидогрел требует для активации участия ферментов цитохрома P450 CYP2C19. Эта же изоформа цитохрома активно участвует в метаболизме ИПП. Предполагалось, что при назначении ИПП, антиагрегантный эффект клопидогрела снижается. В специально проведенном исследовании COGENT с участием 3 761 больного, получавших комбинацию клопидогрела с омепразолом или клопидогрел-плацебо, было показано, что частота инфарктов миокарда в группе, принимавшей оба препарата, была меньше, чем в группе плацебо (4,9% против 5,7%) [70]. В дальнейшем была выдвинута другая теория, что ИПП могут угнетать NO-синтазу сосудов, тем самым обуславливая большую вероятность спазма [71]. Однако частота развития ИМ у пациентов, принимающих ИПП, оказалась почему-то выше в подгруппе с исходно низкими рисками ИМ (повышение риска на 9–16%) [72]. В то время как логичнее было бы предположить более высокие риски ИМ у лиц с исходно более высокими шансами его развития. Очевидно, что требуется дополнительное изучение этого вопроса в дальнейших исследованиях, поскольку многие из значимых аспектов в упоминавшихся исследованиях учтены не были.

Пневмонии

Увеличение риска развития внебольничных пневмоний (ВБП) было теоретически обосновано уменьшением барьерной функции желудка за счет угнетения кислотопродукции при применении ИПП и возможности контаминации сапрофитной микрофлорой верхних дыхательных путей [74, 75]. Интересно, что риски развития ВБП были выше у тех пациентов, которые начали принимать ИПП недавно, чем у тех, которые использовали эти средства длительно. Вероятно, это можно объяснить тем, что ИПП были назначены именно тем больным, у которых в

недавнем прошлом были диагностированы острые ситуации (например, в ходе текущей госпитализации) или же эти средства были выписаны по поводу ранних симптомов воспаления легких. В исследовании OBERON были рандомизированы 2 426 пациентов, получавшие ИПП или плацебо в течение 26 нед. для предотвращения язвенно-образования. Анализ данных этого исследования свидетельствует, что риски ВБП оказались статистически сопоставимыми в основной (0,9%) и контрольной (1,9%) группах [75]. При ретроспективном анализе данных 24 исследований, в которых пациенты получали ИПП или плацебо, также не было выявлено существенных различий по рискам развития ВБП в обеих группах [76].

Риск дефицита микронутриентов

Кислота желудочного сока играет существенную роль в регуляции обмена железа, кальция, магния, витамина B₁₂. В ряде исследований было показано, что использование ИПП может обусловить дефицитные состояния по этим микронутриентам. Так, массивное подавление кислотопродукции может нарушить всасывания кальция. В то же время это не относится к водорастворимым солям кальция, содержащимся, например, в молоке и сыре [77, 78]. Кроме того, как выяснилось, использование слегка закисленной пищи полностью предотвращает эту проблему [79].

Использование ИПП более 6 лет не было ассоциировано с уменьшением общих запасов железа в организме пациентов и не приводило к развитию железодефицитной анемии [80]. Эти данные свидетельствуют об отсутствии необходимости профилактически восполнять запасы железа дополнительным назначением препаратом железа или биодобавок при длительном приеме ИПП.

Было зарегистрировано несколько случаев развития гипомagneмии у больных, принимавших ИПП [81]. Редкая частота таких случаев на фоне широкого распространения ИПП позволяет рассматривать данный феномен как случаи идиосинкразии.

Возможность развития дефицита витамина B₁₂ у больных, длительно принимающих ИПП, теоретически обоснована необходимостью участия кислоты желудочного сока для его усвоения. В ряде исследований была продемонстрирована возможность увеличения рисков развития B₁₂-дефицитных состояний в 2–4 раза при приеме ИПП в сравнении с теми, кто не получал эти средства [82]. Однако в настоящее время нет доказательной базы, обуславливающей необходимость восполнения дефицита витамина B₁₂ у пациентов, получающих ИПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эрозивная форма ГЭРБ является одной из наиболее изученных и в то же время зачастую недооцениваемой в широкой клинической практике. Риски рецидивов после отмены терапии создают впечатление «неизлечимости» болезни по мнению пациента и вследствие этого более низкую приверженность к назначаемым в последующем препаратам. Как и многие другие хронические заболевания

ния, эрозивная форма ГЭРБ требует длительной и постоянной терапии с использованием ИПП. Для поддержания ремиссии заболевания могут быть использованы более низкие дозы ИПП, чем для ее достижения в соответствии с инструкциями к используемому препарату (например, деклансопрозол 60 мг назначается для индукции клинико-эндоскопической ремиссии, а доза 30 мг используется для длительной ежедневной поддерживающей терапии).

В случае любого назначения ИПП следует оценивать баланс возможной пользы и потенциальных рисков. В случае эрозивного эзофагита риски, связанные с отказом от наиболее эффективных средств для достижения ремиссии заболевания и ее поддержания, очевидны – они заключаются как в возможности образования более глубоких повреждений слизистой оболочки пищевода (язв), так и в развитии таких осложнений, как малигнизация и стриктуры. Существенное снижение качества жизни у пациента, продолжающего испытывать симптомы заболевания, также обосновывает необходимость выбора наиболее эффективных лекарственных средств, способных быстро и эффективно эти симптомы купировать. Следует учитывать возможные риски длительного исполь-

зования ИПП, в особенности у пациентов, получающих несколько препаратов одновременно. Тем не менее в соответствии с текущими рекомендациями нет необходимости специальным образом контролировать минеральную плотность костной ткани, концентрации креатинина, магния или витамина B_{12} сыворотки крови при длительном использовании ИПП. Потребление пищевых веществ выше норм физиологической потребности также не считается обоснованным [60].

И наконец, выбор препарата ИПП для обеспечения адекватного лечения больного эрозивной формой ГЭРБ, в соответствии с современными стандартами, остается за врачом, который должен учитывать целый ряд аспектов. При этом, по нашему мнению, предпочтение должно отдаваться использованию современных препаратов (оптимально – стереоизомерам ИПП), обеспечивающих максимальный эффект в короткие сроки, обладающие хорошим профилем безопасности и удобные для использования пациентом.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(8): 1900–1943.
- Shaheen N J, Hansen R A, Morgan D Ret al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(9): 2128–2138.
- Dent J, El-Serag H B, Wallander M A, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 2005, 54(5): 710–717.
- Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Seminars in Oncology*, 1994; 21(4): 403–410.
- Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 24(2): 259–272.
- El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 5(1): 17–26.
- Engel L S, Chow WH, Vaughan TL et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, 95(18): 1404–1413.
- Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG et al. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2006, 40(5): 398–404.
- Agrawal A, Castell D. GERD is chronic but not progressive. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2006, 40(5): 374–375.
- Bardhan KD, Royston C, Nayyar AK. Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution. *Dig Liver Dis*, 2006, 38: 163–168.
- ass R, Ofman J. Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 1901–1909.
- Nwokodiuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN Gastroenterol*, 2012, 2012: 391631. doi: 10.5402/2012/391631.
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: формы заболевания и особенности их лечения. *Лечебное дело (журнал)*, 2015, 4: 21–30. Morozov SV, Kucheryavy YuA. Gastroesophageal reflux disease: the forms of the disease and the features of its treatment. *Lechebnoe Delo (Journal)*, 2015, 4: 21–30.
- Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространенности Изжоги: нАциональное эпидемиологическое исследование взрослого городского нАселения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2008, 1: 20–30. Isakov VA, Morozov SV, Stavratsky ES, Komarov RS. Heartburn prevalence analysis: National Epidemiological Study of Urban Adult Population (ARIADNA). *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2008, 1: 20–30.
- Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HL. Review article: alginate-raft formations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 669–690.
- Ritschel WA. Antacids and Other Drugs in GI Diseases. Hamilton, IL, USA: Drug Intelligence Publications, Inc., 1984.
- Washington N. Antacids and Anti-Reflux Agents. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Inc., 1991: 127.
- ones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Lancet*, 1989, 1: 47–51.
- Vatier J, Celice-Pingaud C, Farinotti R. A computerized artificial stomach model to assess sodium alginate-induced pH gradient. *Int J Pharmaceut*, 1998, 163: 225–9.
- night LC, Maurer AH, Ammar IA et al. Use of ^{113}In -labeled alginate to study the pH dependence of alginate acid anti-esophageal reflux barrier. *Int J Rad Appl Instrum (B)*, 1988, 15: 563–71.
- May HA, Wilson CG, Hardy JG. Monitoring radiolabeled antacid preparations in the stomach. *Inter J Pharmaceutics*, 1984, 19: 169–76.
- Malmud LS, Charles ND, Littlefield J, et al. The mode of action of alginate acid compound in the reduction of gastroesophageal reflux. *J Nuc Med*, 1979, 20: 1023–8.
- Goodall JS, Orwin JM, Imrie MJ. A combined pH and X-ray study of liquid alginate/antacid formulation using a novel X-ray contrast medium. *Acta Therapeutica*, 1977, 3: 141–53.
- Washington N, Parker MA, Steele RJC, et al. Time to onset of action of sodium alginate, ranitidine, omeprazole and water based on oesophageal pH. *Gastroenterology*, 1999, 116: A350(Abtract).
- Uzan M, Uzan S, Surean C, Richard-Berthe C. Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension. *Rev Fr Gynecol Obst*, 1988, 83: 569–72.
- Lang GD, Dougall A. Comparative study of Algicon suspension and magnesium trisilicate mixture in the treatment of reflux dyspepsia of pregnancy. *Br J Clin Pract*, 1990, 66: 48–51.
- Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P et al. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease – The Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*, 2009, 80: 74–88.
- Langen ML, van Zanten SV. Does the evidence show that prokinetic agents are effective in healing esophagitis and improving symptoms of GERD? *Open Medicine*, 2007, 1(3): 181–3.
- Kim YS, Kim TH, Choi CS et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(27): 4210–4214.
- Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in GERD. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, 2011, 43 (4): 233–236.
- Manzotti ME, Catalano HN, Serrano FA et al. Prokinetic drug utility in the treatment of gastroesophageal reflux esophagitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Open Med*, 2007, 1(3): 171–80.
- Jones DB, Howden CW, Burget DW, et al. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut*, 1987, 28: 1120–1127.
- Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2: CD003244.

34. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М.: ИКЦ «Академкнига», 2001. 304 с./ Isakov VA. Proton pump inhibitors: properties and application in gastroenterology. M.: IKC Akademkniga, 2001. 304 p.
35. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1383–1391.
36. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 308–328.
37. Bell NJ, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*, 1992 Jan, 33(1): 118–24.
38. Lind T, Rydberg L, Kyleback A, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 861–7.
39. Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*, 2002, 47: 954–8.
40. Wilder-Smith CH, Rohss K, Nilsson-Pieschl C, et al. Esomeprazole 40 mg provides improved intragastric acid control as compared with lansoprazole 30 mg and rabeprazole 20 mg in healthy volunteers. *Digestion*, 2003, 68: 184–8.
41. Miner PJ, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 2616–20.
42. Rohss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004, 60: 531–9.
43. Miehke S, Madisch A, Kirsch C, et al. Intragastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily – a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 963–7.
44. Johnson DA, Stacy T, Ryan M, et al. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 129–34.
45. Simon B, Muller P, Pascu O, et al. Intra-oesophageal pH profiles and pharmacokinetics of pantoprazole and esomeprazole: a crossover study in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15: 791–9.
46. Морозов С.В., Исаков В.А., Цодикова О.М. Влияние эзомепразола и рабепразола на закишение пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, интенсивно метаболизирующих ингибиторы протонного насоса. *Терапевтический архив*, 2005, 2: 21–25./ Morozov SV, Isakov VA, Tsodikova OM. Effect of esomeprazole and rabeprazole on esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease, intensively metabolizing proton pump inhibitors. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2005, 2: 21–25.
47. Kalaitzakis E, Björnsson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2007, 3(4): 653–663.
48. Vakili N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(6): 559–68.
49. Li MJ, Li Q, Sun M, Liu LQ. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(39): e8120. doi: 10.1097/MD.00000000000008120. PubMed PMID: 28953640.
50. Kukulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dextansoprazole 60mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin Exp Gastroenterol*, 2011, 4: 213–20.
51. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 190–200.
52. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*, 2006, 367: 2086–100.
53. Johnson DA, Benjamin SB, Vakili NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96: 27–34.
54. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 333–41.
55. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. Esomeprazole 20 mg vs pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 803–11.
56. DeVault KR, Johanson JF, Johnson DA, et al. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4: 852–9.
57. Park JH, H Park, Lee DH et al. A randomized, double blinded, clinical trial to assess the efficacy and cost effectiveness of omeprazole compared to rabeprazole in the maintenance therapy of patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(2): 219–226.
58. Bertilsson L. Geographical/inter-racial differences in polymorphic drug oxidation: current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 29: 192–209.
59. Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(3): 183–91.
60. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 706–715.
61. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 238–246.
62. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 3153–316.
63. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*, 2013, 8: e58837.
64. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265: 419–428.
65. Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 410–416.
66. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*, 2006, 296: 2947–2953.
67. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1361–1369.
68. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone*, 2013, 57: 437–442.
69. Targownik L, Luo Y, Goertzen A, et al. Comparing Bone Structure and Bone Metabolism Between Long-Term Proton Pump Inhibitor Users and Non-Users. *Gastroenterology*, 2015, 148: S-153.
70. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1909–1917.
71. Ghebremariam YT, LePendou P, Lee JC, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, 2013, 128: 845–853.
72. Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One*, 2015, 10: e0124653.
73. Rosen R, Hu L, Amirault J, et al. 16S community profiling identifies proton pump inhibitor related differences in gastric, lung, and oropharyngeal microflora. *J Pediatr*, 2015, 166: 917–923.
74. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10: e0128004.
75. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomized, controlled trial (OBERON). *Heart*, 2011, 97: 797–802.
76. Estborn L, Joelsson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42: 607–613.
77. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *American Journal of Medicine*, 2005, 118: 778–781.
78. Ivanovich P, Fellows H, Rich C. The absorption of calcium carbonate. *Ann Intern Med*, 1967, 66: 917–923.
79. Serfaty-Lacroisniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *Journal of the American College of Nutrition*, 1995, 14: 364–368.
80. Stewart CA, Termanini B, Sutcliffe VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 1998, 12: 83–98.
81. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1834–1836.
82. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*, 2013, 310: 2435–2442.

А.О. БУЕВЕРОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, **П.О. БОГОМОЛОВ**², д.м.н., профессор

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

ВРАГ, СПОСОБНЫЙ СТАТЬ ДРУГОМ

К ВОПРОСУ О ПОЛЬЗЕ АЛКОГОЛЯ

В то время как высокие дозы алкоголя являются доказанным фактором риска поражения различных органов и систем, в отношении малых и умеренных доз накоплены противоположные данные. Так, регулярное употребление спиртных напитков в небольших количествах уменьшает вероятность развития ишемической болезни сердца, инсульта, сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, остеопороза и некоторых других заболеваний, а также снижает общую смертность. Малые дозы алкоголя подавляют активность воспаления и перекисного окисления, нормализуют гемостазиологический профиль, благоприятно влияют на тонус сосудистой стенки и чувствительность тканей к инсулину. Наиболее изучены позитивные эффекты вина, что обычно объясняется содержанием в нем полифенолов, в меньшей степени – пива; однако следует учитывать, что в большинстве проведенных исследований фигурировали разные виды спиртных напитков. Таким образом, можно признать нецелесообразным полный запрет на употребление алкоголя лицам без зависимости и специфических органных поражений.

Ключевые слова: алкоголь, вино, пиво, низкие дозы, заболеваемость, смертность.

A.O. BUEVEROV^{1,2}, MD, Prof., **P.O. BOGOMOLOV**², MD, Prof.

¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

² Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

WHEN AN ENEMY BECOMES A FRIEND. ON THE BENEFITS OF ALCOHOL CONSUMPTION

While use of high doses of alcohol is a proven risk factor for various organs and systems, use of small and moderate doses bears evidence of the opposite data. Thus, regularly drinking a small amount of alcoholic drinks could reduce a person's chances of developing coronary heart disease, stroke, type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis and some other diseases, and also reduce overall mortality. Small doses of alcohol suppress the inflammation and peroxidation, normalize hemocoagulation, improve the lipid profile, favourably affect blood vessel tone and the insulin-signaling pathways. Positive effects of wine are the most studied, which is usually explained by the fact that it contains polyphenols, while positive effects of beer are studied to a lesser extent; however, it should be borne in mind that the studies were aimed at different types of alcoholic beverages. Thus, it can be considered inappropriate to completely prohibit the use of alcohol to persons without dependence and specific organ damage.

Keywords: alcohol, wine, beer, low doses, morbidity, mortality.

О вреде алкоголя написаны тысячи книг и сотни тысяч статей. Действительно, фатальные последствия злоупотребления алкоголем трудно переоценить. Согласно приблизительной оценке, 3,8% летальных исходов в мире прямо или косвенно связаны с избыточным потреблением спиртных напитков [1, 2]. Вместе с тем в отношении алкоголя возникают следующие вопросы: 1) какое его количество является избыточным? и 2) можно ли говорить о существовании полезных доз? Ответ на первый вопрос обычно принципиальных разногласий не вызывает. Под злоупотреблением чаще всего понимают прием более 21 порции алкоголя в неделю для мужчин и более 14 порций для женщин. Одна порция – это 14 г этанола, что соответствует 280 мл пива (5 объемных процентов или градусов), 140 мл вина (10 градусов) или 35 мл крепких напитков (40 градусов) [3]. Уже в исследованиях 1980-х гг. было продемонстрировано, что ежедневный прием 3–5 порций повышает общую смертность на 50%, а >6 – удваивает ее [4].

В то же время опубликованные примерно в аналогичный период работы выявили более частое развитие ИБС и инсульта у трезвенников [5]. В последующие два десяти-

летия эти данные нашли веское подтверждение. Опубликованный в 2006 г. метаанализ 34 проспективных исследований дал основания представить ассоциацию потребления алкоголя и общей, а также сердечно-сосудистой летальности в виде J-образной или U-образной кривой [6]. Однако четыре года спустя появился новый метаанализ, ставящий под сомнение протективную роль малых доз этанола в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Кроме того, изучение влияния разных доз алкоголя на заболеваемость и смертность вызывает несколько закономерных вопросов. Во-первых, опрос респондентов часто дает неточные результаты, особенно если предметом изучения служит ретроспективное употребление. Во-вторых, иногда трезвенники в настоящем злоупотребляли спиртным в прошлом, что может серьезно повлиять на результаты. Наконец, не всегда учитываются такие факторы, как тип употребления, вид напитка, этническая принадлежность и сопутствующая патология.

Разобраться в калейдоскопе часто противоречащих друг другу проспективных и ретроспективных исследований, метаанализов, систематических обзоров непросто. Но все же попытаемся.

БОЛЕЗНИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ

24-летнее наблюдение в рамках ставшего классическим Фремингемского исследования позволило выявить строгую U-образную зависимость сердечно-сосудистой смертности у мужчин от потребления алкогольных напитков, причем независимо от их вида, а также от курения. В то же время у некурящих более выраженное снижение смертности от кардиоваскулярной патологии отмечено при употреблении пива и вина по сравнению с крепкими напитками [8]. В еще одной работе, выполненной в США, кардиоваскулярная смертность за 25-летний период у лиц, употребляющих малые и умеренные дозы алкоголя, была достоверно ниже, чем у трезвенников [9].

Кумулятивный анализ 8 проспективных исследований, выполненных в Северной Америке и Европе с участием 192 067 женщин и 74 919 мужчин, исходно не имевших сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, установил наличие обратной корреляции между потреблением алкоголя и развитием кардиоваскулярной патологии во всех возрастных группах [10]. Наблюдение за 8 867 американскими врачами в течение 16 лет позволило констатировать у умеренно пьющих сниженный риск инфаркта миокарда [11].

Полученные на Западе результаты подтверждаются работами, выполненными на Востоке. Так, проспективное когортное исследование, включавшее 64 597 китайских мужчин 40 лет и старше без клинически манифестной кардиоваскулярной патологии, продемонстрировало достоверное снижение риска ИБС и инфаркта миокарда на фоне употребления алкоголя при наблюдении в течение почти 500 пациенто-лет [12]. Суточное потребление этанола в дозе <46 г для мужчин и <23 г для женщин уменьшало общую смертность в японской популяции, что было установлено на основании кумулятивного анализа 6 когортных исследований, включавших в совокупности 309 082 человека [13].

Следует принимать во внимание большую чувствительность женского организма к алкоголю, поэтому у женщин протективный эффект оказывают лишь минимальные дозы спиртных напитков. В частности, наблюдение за 26 399 женщинами в течение 12,2 лет продемонстрировало, что прием от 5 до 14,9 г этанола в день ассоциировался, согласно мультивариантному анализу, со сни-

жением частоты ССЗ на 26%, общей летальности на 35% и сердечно-сосудистой летальности на 51% [14].

Необходимо отметить, что в ряде работ не выявлено положительного влияния небольших доз алкоголя на общую и сердечно-сосудистую летальность. Они относительно немногочисленны и включают меньшее число участников по сравнению с рассмотренной выше группой (табл.). Так, в шотландском исследовании показатели общей смертности были одинаковыми в группах трезвенников и употребляющих до 14 порций алкоголя в неделю, а при приеме >22 порций летальность достоверно возрастала [15]. Схожие результаты продемонстрированы в российской популяции [16]. Метаанализ 14 исследований показал нивелирование кардиопротективного эффекта умеренного употребления алкоголя при его сочетании с эпизодами приема высоких доз (>60 г этанола) [17].

В 2016 г. был опубликован систематический обзор и метарегрессионный анализ 87 исследований, включавший 3 998 626 человек и изучавший причины 367 103 летальных исходов. Результатом его явилась классическая J-образная кривая, отражающая более низкий риск смерти у употребляющих низкие дозы алкоголя (1,3–24,9 г этанола в день; ОР 0,86, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,83–0,90)¹. Сходный показатель отмечен у эпи-

Таблица. Наиболее крупные/длительные исследования, демонстрирующие влияние малых и умеренных доз алкоголя на общую и сердечно-сосудистую смертность

Страна, контингент, ссылка	Число участников	Период наблюдения, лет	Зависимость смертности от дозы алкоголя
Протективный эффект			
США, врачи [94]	89 299	5,5	Обратная зависимость
США [9]	245 207	5	Обратная зависимость
США [8]	4 745	24	U-образная зависимость
Великобритания, врачи [95]	12 321	13	U-образная зависимость
Франция [96]	34 014	10–15	U-образная зависимость
США [97]	490 000	9	U-, J- или L-образная зависимость
Япония [13]	309 082	12,4	U- или J-образная зависимость
США, женщины [98]	116 186	8	Обратная зависимость
Нейтральный эффект			
Китай [99]	54 090	4,2	Положительного влияния нет
Финляндия, пожилые мужчины [100]	1 808	29	Положительного влияния нет; высокие дозы повышают смертность
Шотландия, мужчины [15]	5 766	21	Положительного влияния нет; повышение смертности при употреблении >22 доз в неделю
США, афроамериканцы [101]	2 054	19	Положительного влияния нет
Россия [16]	4 153	13	Положительного влияния нет

¹Здесь и далее указаны только статистически достоверные результаты.

зодически пьющих (<1,3 г в день; ОР 0,84, 95%-ный ДИ 0,79–0,89), тогда как у прекративших пить риск оказался повышен (ОР 1,22, 95%-ный ДИ 1,14–1,31). В то же время в исследованиях высокого качества значимого снижения летальности у малопьющих по сравнению с трезвенниками не выявлено (ОР 0,97, 95%-ный ДИ 0,88–1,07) [18].

Однако новый (2017 г.) метаанализ 45 проспективных исследований с контрольной группой трезвенников, выполненный той же группой авторов, все же выявил достоверное снижение смертности от ИБС как среди малопьющих (ОР 0,80, 95%-ный ДИ 0,69–0,93), так и среди всех употребляющих алкоголь лиц (ОР 0,88, 95%-ный ДИ 0,78–0,99). Снижение риска не зависело от пола, возраста, этнической принадлежности и исходной сердечной патологии. Вместе с тем употребление алкоголя, напротив, ассоциировалось с повышением летальности у лиц 55 лет и младше к моменту начала наблюдения. Для употреблявших спиртные напитки в прошлом ОР составил 1,45, для эпизодически пьющих – 1,44 [19].

Сердечная недостаточность

Умеренное потребление алкоголя снижает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) независимо от превходящих факторов; этот факт доказан в том числе в исследованиях, проведенных среди врачей [2, 20, 21]. В метаанализе 6 исследований периодический прием малых/умеренных доз спиртных напитков уменьшал риск ХСН на 10–20% [22]. В работе Klatsky et al. большие дозы алкоголя (>6 порций ежедневно) способствовали повышению риска неишемической кардиомиопатии, однако не повышали риск ХСН, обусловленной ИБС [23].

В то же время пациентам с уже имеющейся ХСН рекомендуется воздерживаться от алкоголя. Так, в работе Gargiulo et al. продемонстрировано снижение долгосрочной выживаемости пожилых пациентов на фоне даже умеренного употребления (ОР 1,29; 95%-ный ДИ 1,05–1,97) [24].

Хотя абстиненция рассматривается в качестве важнейшего условия стабилизации сократительной функции сердца у больных алкогольной кардиомиопатией, в 4-летнем проспективном испанском исследовании фракция выброса левого желудочка улучшалась как у полностью прекративших пить пациентов, так и у ограничивших прием дозой ≤60 г этанола в день [25].

Фибрилляция предсердий

Дозы этанола <36 г в день не увеличивают риск мерцательной аритмии, однако он значительно возрастает при превышении этого порога [26]. В Копенгагенском исследовании злоупотребление алкоголем было достоверно ассоциировано с фибрилляцией предсердий в 5% случаев [27]. Анализируя накопленные к настоящему времени данные, Stephan et al. приходят к выводу об отсутствии как проаритмогенного, так и антиаритмогенного эффекта малых доз алкоголя [28].

Инсульт и патология периферических сосудов

Малые и умеренные дозы этанола обладают протек-

тивным эффектом в отношении ишемического инсульта, в то время как высокие демонстрируют обратный эффект [29]. В метаанализе 27 проспективных исследований, включавших в совокупности 1 425 513 участников, малые дозы алкоголя ассоциировались со снижением общего риска развития инсульта (ОР 0,85; 95%-ный ДИ 0,75–0,95), ишемического инсульта (ОР 0,81; 95%-ный ДИ 0,74–0,90) и обусловленного инсультом летальности (ОР 0,67; 95%-ный ДИ 0,53–0,85); значимого снижения риска геморрагического инсульта не отмечено. Умеренные дозы оказывали минимальный позитивный эффект на все перечисленные события либо не оказывали вовсе, тогда как высокие были сопряжены с повышенным общим риском инсульта (ОР 1,20; 95%-ный ДИ 1,01–1,43), но не отдельных его типов, а также летальности [30].

Снижение риска под воздействием небольших доз алкоголя отмечено также в отношении поражения периферических артерий [31].

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Липидный профиль

Чаще всего снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у умеренно пьющих связывают с повышением под влиянием этанола уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-хс). Так, в исследовании ARIC уровни ЛПВП-хс и аполипопротеина А1 значимо повышались независимо от вида и, что интересно, от количества спиртных напитков [32]. В систематическом обзоре и метаанализе 44 исследований алкоголь способствовал увеличению сывороточной концентрации ЛПВП-хс, аполипопротеина А1 и адипонектина в сочетании со снижением уровня фибриногена, но в отсутствие влияния на триглицериды [33]. В то же время связь алкоголя, ЛПВП-хс и сердечно-сосудистой патологии подтверждается не всеми авторами [34].

Артериальная гипертензия

Данные по связи артериальной гипертензии и употребления алкоголя противоречивы [21]. Так, в метаанализе 12 когортных исследований, проведенных в США, Японии и Корее, риск АГ линейно возрастал с увеличением дозы алкоголя. Значимый протективный эффект наблюдался только у женщин с ежедневным употреблением менее 5 г [33]. 20-летнее наблюдение за молодыми пациентами не выявило связи между развитием АГ и потреблением спиртных напитков, за исключением женщин белой расы, у которых эта связь была отрицательной [35]. В работе Sesso et al. низкие и умеренные дозы алкоголя снижали риск АГ у женщин, но повышали у мужчин [36].

Факторы свертывания

Хорошо известен так называемый «французский парадокс», заключающийся в низкой частоте ИБС, несмотря на высокое потребление насыщенных жиров. Действительно, во французской популяции прием 20–30 г эта-

нола в день, преимущественно вина, ведет к снижению заболеваемости ИБС примерно на 40%. Традиционно этот эффект связывается с позитивным влиянием на уровень ЛПВП-хс, однако практически одновременно появились сведения о снижении под действием алкоголя, по крайней мере вина, агрегационной способности тромбоцитов [37]. В метаанализе 42 исследований употребление 30 г этанола в день обуславливало умеренное повышение уровня сывороточного фибриногена, но при этом снижение концентрации ингибитора активатора плазминогена, а также агрегации тромбоцитов [38]. Помимо этого, умеренные дозы алкоголя улучшают функцию эндотелия [39].

Воспаление

Умеренные дозы алкоголя оказывают благоприятное воздействие на уровень маркеров воспаления, таких как лейкоциты, С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкины-1α и -6, фактор VIII, моноцитарные и эндотелиальные молекулы адгезии и др. [40, 41]. В работе Pai и соавт. употребление 1–2 порций этанола в день на 26% снижают

уровень С-реактивного белка и на 36% – интерлейкина-6 [42]. Имеются серьезные основания полагать, что снижение активности воспаления под влиянием небольших доз алкоголя играет не последнюю роль в профилактике кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [2].

Преко кондиционирование алкоголем

Ишемическое преко кондиционирование служит эффективной защитой от повреждения миокарда, обусловленного феноменом ишемии-реперфузии. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у регулярно употребляющих алкоголь перед развитием инфаркта миокарда лиц повышаются шансы на выживание [43]. На животных моделях длительный прием алкоголя уменьшал ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, при этом в качестве предполагаемых механизмов рассматриваются активация аденозиновых рецепторов и транслокация ε-протеинкиназы С [44]. По-видимому, аналогичная цепь процессов наблюдается и у людей [45].

Основные биохимические эффекты умеренных доз этанола показаны на рисунке.

Рисунок. Положительные эффекты умеренных доз алкоголя (по Movva R, Figueredo VM, 2013 [2], с изменениями)



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Регулярный прием малых и умеренных доз алкоголя обратно коррелирует с риском диабета 2-го типа, что было продемонстрировано в исследованиях, включавших лиц разных национальностей, возрастов и профессий [46–48]. Систематический обзор и метаанализ 20 когортных исследований выявил U-образную зависимость частоты развития диабета от потребления алкоголя как у мужчин, так и у женщин [49]. Умеренные дозы улучшают чувствительность тканей к инсулину у мужчин среднего возраста, причем этот эффект опосредуется повышением уровня адипонектина [50]. В гнездовом исследовании «случай – контроль» Beulens et al. также установили, что инверсивная связь между приемом спиртных напитков и диабетом 2-го типа не зависит от циркулирующих биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также уровня тощакового инсулина, но коррелирует с концентрацией адипонектина [51].

В 2015 г. опубликованы результаты очень крупного метаанализа, включавшего 38 исследований с 1 902 605 участниками, у 125 926 из которых диагностирован диабет 2-го типа. В 33 исследованиях в качестве группы сравнения изучались лица, не употребляющие алкоголь в настоящем, в 5 – не употреблявшие никогда. Прием спиртных напитков достоверно снижал риск диабета до дозы 63 г этанола в день, при превышении которой он начинал нарастать. Наиболее значимый протективный эффект, проявляющийся в уменьшении частоты развития диабета на 18%, отмечен при приеме 10–14 г этанола в день [52]. Эта концепция подтверждается и более поздними работами [53].

НАЖБП

Несмотря на убедительные доказательства кумулятивного взаимодействия больших доз алкоголя и патогенетических факторов неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), накоплены данные о, напротив, позитивном влиянии умеренного потребления на инсулинорезистентность и другие метаболические показатели [54].

Dunn et al. сравнивали влияние разных спиртных напитков на НАЖБП у 11 754 участников исследования NHANES III. Согласно полученным результатам, употребление не более 7 порций вина (но не другого алкоголя) в неделю ассоциировалось с меньшим риском НАЖБП [55].

В кишечной микробиоте больных НАЖБП обнаружено повышенное содержание этанолпродуцирующих бактерий [56], что нельзя трактовать однозначно. С одной стороны, есть основания предполагать повреждающие эффекты эндогенного этанола, выступающие одним из патогенетических звеньев НАЖБП; с другой – алкоголь может играть роль компенсаторно-протективного фактора, учитывая рассмотренные ранее его противовоспалительные эффекты.

В метаанализе 7 исследований дозы менее 40 г этанола в день у мужчин и менее 20 г у женщин в значительной степени ассоциировались с более низкой рас-

пространенностью метаболического синдрома [57]. Аналогичные результаты были получены в NHLBI Family Heart Study, причем вне зависимости от типа потребляемых напитков [58].

В работе Sogabe et al. у японских мужчин, употреблявших <20 г этанола в день, по сравнению с непьющими отмечено более редкое развитие НАЖБП, а также меньшая активность трансаминаз. Логистический регрессионный анализ позволил установить, что низкие дозы алкоголя выступают в роли защитного фактора в отношении НАЖБП у мужчин с метаболическим синдромом [59].

Более крупное исследование Takahashi et al. продемонстрировало двухфазное действие алкоголя на НАЖБП. Малые дозы алкоголя существенно снижали риск НАЖБП у представителей обоих полов, причем у лиц с избытком веса снижение было более существенным (ОР 0,39 и 0,74, соответственно). Напротив, дозы более 50 г этанола в день выступали фактором риска у мужчин без избытка массы тела (ОР 1,29) и у всех женщин (ОР 2,22 для нормального и 6,6 для избыточного веса). Интересно, что дозы >50 г этанола у тучных мужчин также снижали вероятность развития НАЖБП (ОР 0,62) [60].

Кросс-секционное исследование Sinn et al., включавшее 10 581 мужчин 30 лет и старше, показало, что у пациентов с НАЖБП прием алкоголя в дозе <20 г в день способствует предотвращению образования атеросклеротических бляшек в сонных артериях. У малопьющих по сравнению с трезвенниками реже наблюдался не только атеросклероз (ОР 0,74, 95%-ный ДИ 0,60–0,92), но и стеноз сонных артерий (ОР 0,62, 95%-ный ДИ 0,43–0,90). В процессе статистической обработки было нивелировано влияние таких факторов, как возраст, курение и наличие метаболического синдрома [61].

При сравнении 234 трезвенников (с исключением ранее злоупотреблявших) и 300 умеренно пьющих пациентов с гистологически доказанной НАЖБП установлено, что у последних существенно реже выявлялся стеатогепатит (ОР 0,58, 95%-ный ДИ 0,40–0,84), а также такие его составляющие, как баллонная дистрофия (ОР 0,67), портальное воспаление (ОР 0,68) и фиброз (ОР 0,58) [62].

Недавно опубликованная экспериментальная работа Kanuri et al. позволила сделать шаг к расшифровке протективного действия малых доз алкоголя при НАЖБП. Согласно полученным данным, небольшая концентрация этанола у мышей не оказывает влияния на жировую инфильтрацию печени, но снижает активность воспаления. Установлено, что данный эффект опосредован воздействием этанола на сиртуин-1/адипонектин-зависимый сигнальный каскад [63].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Хотя злоупотребление спиртными напитками повышает вероятность развития злокачественных опухолей, имеются веские доказательства профилактической роли умеренных доз алкоголя в отношении рака толстой кишки, яичников, предстательной железы, кожи, почек [64–66]. Тогда как злоупотребление алкоголем повыша-

ет риск рака желудка, у умеренных доз подобный эффект отсутствует [67]. Дозы менее 30 г этанола в день уменьшают вероятность колоректального рака, особенно в сочетании со средиземноморской диетой, предусматривающей в качестве доминирующего напитка вино [68]. Один стакан вина в день снижает риск пищевода Барретта – признанного предракового изменения слизистой пищевода [69].

Метаанализ продемонстрировал, что умеренное употребление вина имеет обратную ассоциацию с частотой развития рака легких; для дозы, составляющей менее 1 порции в день в пересчете на чистый этанол, ОР равнялся 0,77, для более высоких доз – 0,78 [70]. У женщин, страдающих неходжкинской лимфомой и периодически употребляющих вино, наблюдалась более высокая по сравнению с непьющими общая и безрецидивная выживаемость – 75% vs. 69% и 70% vs. 67% соответственно [71]. По сравнению с трезвенницами у женщин с диагнозом «рак», пьющих вино в течение не менее 25 лет(!), на 26% ниже риск рецидива или метастатической опухоли и на 33% меньше вероятность летального исхода [65].

Как видно из приведенных выше результатов исследований, большинство противоопухолевых эффектов алкоголя относятся: а) к женщинам и б) к вину. Меньшая доказательная база собрана в отношении пива, еще меньшая – в отношении крепких напитков [65].

ОСТЕОПОРОЗ, ЖКБ, ДЕМЕНЦИЯ...

Результаты большинства исследований указывают на увеличение под влиянием умеренных доз алкоголя минеральной плотности костей и снижение риска переломов, обусловленных остеопорозом [72–74]. Marrone et al. изучали здоровых женщин в постменопаузе, употреблявших 19 ± 1 г этанола в день. 2-недельный отказ от алкоголя приводил к повышению уровня маркеров метаболизма костной ткани, который возвращался к исходным значениям после возобновления приема [75]. Недавнее крупное исследование (223 800 участников, средний срок наблюдения 13 лет) подтвердило протективный эффект низких доз этанола в отношении переломов шейки бедра [74].

Весьма любопытны результаты метаанализа Wang et al., объединившего 8 когортных исследований и 10 исследований типа «случай – контроль». Авторами выявлена не J- или U-образная, а обратная линейная(!) зависимость вероятности развития желчнокаменной болезни от дозировки алкоголя. Согласно полученным результатам, каждые дополнительные 10 г суточного этанола снижали риск желчнокаменной болезни на 12% [76].

Накапливаются данные по протективному влиянию небольших доз алкоголя в отношении деменции и нейродегенеративных заболеваний. В качестве возможных механизмов, помимо обозначенного выше позитивного влияния на липидный профиль, коагуляцию, воспаление и состояние эндотелия, рассматривается стимуляция высвобождения ацетилхолина в гиппокампе [77, 78].

Опубликованный в 2018 г. систематический обзор и метаанализ Kojima et al. показал, что прием ≥ 24 г в день

этанола мужчинами и ≥ 12 г в день женщинами 55 лет и старше достоверно снижает частоту эпизодов слабости [79].

ЧТО ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ?

В ряде эпидемиологических исследований имеются указания на более значимый протективный эффект вина в отношении ССЗ по сравнению с другими спиртными напитками, что обычно объясняют содержанием в нем полифенолов [2, 80, 81]. Среди полифенолов наибольшее внимание привлекает ресвератрол, что может определяться его ингибирующим влиянием на стерол-регулирующий протеин SREBP-1c – ключевой транскрипционный фактор липогенеза, а также подавлением оксидативного стресса [82]. Вместе с тем накапливаются данные, что его биологическая роль, возможно, преувеличена [83].

В метаанализе Di Castelnuovo et al., включившем 209 418 участников, относительный риск ССЗ для пьющих вино составил 0,68 (95%-ный ДИ 0,59–0,77) с четкой J-образной зависимостью от дозы. В отношении пива, выступавшего в качестве напитка сравнения, статистически значимая зависимость не выявлена [84]. В испанской популяции пиво и крепкие напитки, но не вино ассоциировались с развитием артериальной гипертензии независимо от стиля потребления [85]. Помимо антиоксидантного действия, испытания *in vitro* обнаружили такие позитивные эффекты вина, как подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [86], релаксацию коронарных артерий [87], ингибирование синтеза эндотелина-1 [88] и транскрипции гена моноцитарного тканевого фактора [89].

Интересно, что, по данным Fuhrman et al., у здоровых добровольцев только красное, но не белое вино ассоциировалось с уменьшением ЛПНП-ассоциированной перекиссацией липидов [90].

Пиво характеризуется высоким содержанием углеводов, аминокислот, минералов, витаминов и полифенолов. Несмотря на менее выраженную, по сравнению с вином, антиоксидантную активность, пиво также демонстрирует протективные эффекты, в частности в отношении ИБС [65]. В качестве ведущих противовоспалительных механизмов называется ингибирование индуцибельной синтазы оксида азота, а также циклооксигеназы 1 и 2 ксантохумолом [91].

Согласно опубликованному в 2016 г. консенсусу по влиянию пива на состояние здоровья, употребление в день не более 1 порции женщинами и не более 2 порций мужчинами (280 и 560 мл соответственно) не только безопасно, но и способствует снижению риска ряда заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых [78].

В отношении крепкого алкоголя сведения немногочисленны, хотя следует учитывать, что в большинстве упомянутых ранее работ фигурировали разные виды спиртных напитков. В систематическом обзоре и метаанализе Cleophas et al. показано, что 1–4 порции вина, пива или крепких напитков в день одинаково снижают риск ИБС [92]. Аналогичные результаты получены авторской группой Rimm et al. [93]. Вместе с тем нельзя упускать из виду важные факты – крепкий алкоголь легче передозировать, для его употребления более характерно

«залповое пьянство» (binge drinking) и он чаще вызывает формирование зависимости.

«Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости; одна лишь доза делает яд незаметным» – постулат Парацельса сохраняет актуальность и поныне. Избыток жиров и углеводов может привести к метаболическому синдрому, воды – к отеку головного мозга, кислорода – к судорогам и сосудистому коллапсу. Алкоголь, в том числе эндогенный, был, есть и будет в жизни человека. Часто высказываемое опасение на тему «посоветуешь пациенту бокал

вина, а он выпьет литр водки и скажет, что доктор разрешил» применимо разве что к алкоголикам, нуждающимся не в рекомендациях, а в специализированной помощи. Информационные волны плохо аргументированной агрессии, направленные на алкоголь как таковой, а не на злоупотребление им, разбиваются о рифы доказательной медицины.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*, 2009, 373: 2223–2233.
- Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol*, 2013, 164: 267–276.
- Fung P, Pyrsopoulos N. Emerging concepts in alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*, 2017, 9: 567–585.
- Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB. Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser–Permanente experience. *Ann Intern Med*, 1981, 95: 139–145.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med*, 1988, 319: 267–273.
- Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 2437–2445.
- Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1339–1347.
- Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol*, 1986, 124: 481–489.
- Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1328–1335.
- Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU et al. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation*, 2010, 121: 1589–1597.
- Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 2145–2150.
- Bazzano LA, Gu D, Reynolds K et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among Chinese men. *Int J Cardiol*, 2009, 135: 78–85.
- Inoue M, Nagata C, Tsuji I et al. Impact of alcohol intake on total mortality and mortality from major causes in Japan: a pooled analysis of six large-scale cohort studies. *J Epidemiol Community Health*, 2010, doi: 10.1136/jech.2010.121830.
- Djoussé L, Lee IM, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation*, 2009, 120: 237–244.
- Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow up. *BMJ*, 1999, 318: 1725–1729.
- Deev A, Shestov D, Abernathy J, Kapustina A, Muhina N, Irving S. Association of alcohol consumption to morality in middle-aged U.S. and Russian men and women. *Ann Epidemiol*, 1998, 8: 147–153.
- Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2010, 171: 633–644.
- Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzh T. Do «moderate» drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs*, 2016, 77: 185–198.
- Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Naimi T, Chikritzh T. Alcohol consumption and mortality from coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *J Stud Alcohol Drugs*, 2017, 78: 375–386.
- Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation*, 2007, 115: 34–39.
- O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89: 382–393.
- Padilla H, Gaziano J, Michael, Djoussé L. Alcohol consumption and risk of heart failure: a meta-analysis. *Phys Sportsmed*, 2010, 38: 84–89.
- Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2005, 96: 346–351.
- Gargiulo G, Testa G, Cacciato F, Mazzella F, Galizia G, Della-Morte D et al. Moderate alcohol consumption predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17: 480–485.
- Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*, 2002, 136: 192–200.
- Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 710–713.
- Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*, 2005, 112: 1736–1742.
- Stephan LS, Almeida ED, Markoski MM, Garavaglia J, Marcadenti A. Red wine, resveratrol and atrial fibrillation. *Nutrients*, 2017, 9: pii: E1190.
- Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 289: 579–588.
- Zhang C, Qin YY, Chen Q, Jiang H, Chen XZ, Xu CL et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*, 2014, 174: 669–677.
- Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol*, 2002, 155: 332–338.
- Volcik KA, Ballantyne CM, Fuchs FD, Sharrett AR, Boerwinkle E. Relationship of alcohol consumption and type of alcoholic beverage consumed with plasma lipid levels: differences between Whites and African Americans of the ARIC study. *Ann Epidemiol*, 2008, 18: 101–107.
- Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*, 2011, 342: d636.
- Magnus P, Bakke E, Hoff DA et al. Controlling for high-density lipoprotein cholesterol does not affect the magnitude of the relationship between alcohol and coronary heart disease. *Circulation*, 2011, 124: 2296–2302.
- Halanych JH, Safford MM, Kertesz SG et al. Alcohol consumption in young adults and incident hypertension: 20-year follow-up from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol*, 2010, 171: 532–539.
- Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension*, 2008, 51: 1080–1087.
- Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992, 339: 1523–1536.
- Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 1999, 319: 1523–1528.
- Suzuki K, Elkind MS, Boden-Albala B et al. Moderate alcohol consumption is associated with better endothelial function: a cross sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009, 9: 8.
- Estruch R, Sacanella E, Badia E et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 2004, 175: 117–123.
- Mukamal KJ, Cushman M, Mittleman MA, Tracy RP, Siscovick DS. Alcohol consumption and inflammatory markers in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*, 2004, 173: 79–87.
- Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, Rifai N, Pischon T, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis*, 2006, 186: 113–120.
- Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA*, 2001, 285: 1965–1970.
- Miyamae M, Rodriguez MM, Camacho SA, Diamond I, Mochly-Rosen D, Figueredo VM.

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remedium.ru

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



РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

- Activation of epsilon protein kinase C correlates with a cardioprotective effect of regular ethanol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 8262–8267.
45. Churchill EN, Disatnik MH, Mochly-Rosen D. Time-dependent and ethanol-induced cardiac protection from ischemia mediated by mitochondrial translocation of varepsilon PKC and activation of aldehyde dehydrogenase 2. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46: 278–284.
 46. Djousse L, Biggs ML, Mukamal KJ, Siscovick DS. Alcohol consumption and type 2 diabetes among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15: 1758–1765.
 47. Imamura F, Lichtenstein AH, Dallal GE, Meigs JB, Jacques PF. Confounding by dietary patterns of the inverse association between alcohol consumption and type 2 diabetes risk. *Am J Epidemiol*, 2009, 170: 37–45.
 48. Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 1025–1030.
 49. Batiunas DO, Taylor BJ, Irving H et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2009, 32: 2123–2132.
 50. Sierksma A, Patel H, Ouchi N et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor- α , and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2004, 27: 184–189.
 51. Beulens JW, Rimm EB, Hu FB, Hendriks HF, Mukamal KJ. Alcohol consumption, mediating biomarkers, and risk of type 2 diabetes among middle-aged women. *Diabetes Care*, 2008, 31: 2050–2055.
 52. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1804–1812.
 53. Polsky S, Akturk HK. Alcohol consumption, diabetes risk, and cardiovascular disease within diabetes. *Curr Diab Rep*, 2017, 17: 136.
 54. Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 976–978.
 55. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2008, 47: 1947–1954.
 56. Zhu L, Baker SS, Gill C et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, 2013, 57: 601–609.
 57. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*, 2009, 204: 624–635.
 58. Djousse L, Arnett DK, Eckfeldt JH, Province MA, Singer MR, Ellison RC. Alcohol consumption and metabolic syndrome: does the type of beverage matter? *Obes Res*, 2004, 12: 1375–1385.
 59. Sogabe M, Okahisa T, Taniguchi T, Tomonari T, Tanaka T, Tanaka H. Light alcohol consumption plays a protective role against non-alcoholic fatty liver disease in Japanese men with metabolic syndrome. *Liver Int*, 2015, 35: 1707–1714.
 60. Takahashi H, Ono M, Hyogo H, Tsuji C, Kitajima Y, Ono N. Biphasic effect of alcohol intake on the development of fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 2015, 50: 1114–1123.
 61. Sinn DH, Gwak GY, Cho J, Son HJ, Paik YH, Choi MS et al. Modest alcohol consumption and carotid plaques or carotid artery stenosis in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 2014, 234: 270–275.
 62. Dunn W, Brunt EM, Sanyal AJ et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [abstr]. *Hepatology*, 2009, 50(Suppl): 390A.
 63. Kanuri G, Landmann M, Priebs J, Spruss A, Löscher M, Ziegenhardt D et al. Moderate alcohol consumption diminishes the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in ob/ob mice. *Eur J Nutr*, 2016, 55: 1153–1164.
 64. Bianchini F, Vainio H. Wine and resveratrol: mechanisms of cancer prevention? *Eur J Cancer Prev*, 2003, 12: 417–425.
 65. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martinez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*, 2012, 4: 759–781.
 66. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*, 2018, 28: 62–79.
 67. Jarl J, Heckley G, Brummer J, Gerdtham UG. Time characteristics of the effect of alcohol cessation on the risk of stomach cancer – a meta-analysis. *BMC Public Health*, 2013, 13: 600. doi: 10.1186/1471-2458-13-600.
 68. Klarich DS, Brasser SM, Hong MY. Moderate alcohol consumption and colorectal cancer risk. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39: 1280–1291.
 69. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2009, 136: 799–805.
 70. Chao C. Associations between beer, wine, and liquor consumption and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16: 2436–2447.
 71. Han X, Zheng T, Foss FM, Ma S, Holford TR, Boyle P et al. Alcohol consumption and non-hodgkin lymphoma survival. *J Cancer Surviv*, 2010, 4: 101–109.
 72. Mikosch P. Alcohol and bone. *Wien Med Wochenschr*, 2014, 164: 15–24.
 73. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: A simple nutrient with complex actions on bone in the adult skeleton. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40: 657–671.
 74. Papadimitriou N, Tsilidis KK, Orfanos P, Benetou V, Ntzani EE, Soerjomataram I et al. Burden of hip fracture using disability-adjusted life-years: a pooled analysis of prospective cohorts in the CHANCES consortium. *Lancet Public Health*, 2017, 2: e239–e246.
 75. Marrone JA, Maddalozzo GF, Branscum AJ, Hardin K, Cialdella-Kam L, Philbrick KA et al. Moderate alcohol intake lowers biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *Menopause*, 2012, 19: 974–979.
 76. Wang J, Duan X, Li B, Jiang X. Alcohol consumption and risk of gallstone disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29: e19–e28.
 77. Sofi F, Macchi C, Casini A. Mediterranean diet and minimizing neurodegeneration. *Curr Nutr Rep*, 2013, 2: 75–80.
 78. de Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Badimon L, Bejko D, Alkerwi A et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26: 443–467.
 79. Kojima G, Liljas A, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. A systematic review and meta-analysis of prospective associations between alcohol consumption and incident frailty. *Age Ageing*, 2018, 47: 26–34.
 80. Covas MI, Gamber P, Fito M, de la Torre R. Wine and oxidative stress: up-to-date evidence of the effects of moderate wine consumption on oxidative damage in humans. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 297–304.
 81. Artero A, Artero A, Tarin JJ, Cano A. The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*, 2015, 80: 3–13.
 82. Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 2006, 444: 337–342.
 83. Xiang L, Xiao L, Wang Y, Li H, Huang Z, He X. Health benefits of wine: don't expect resveratrol too much. *Food Chem*, 2014, 156: 258–263.
 84. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Metaanalysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*, 2002, 105: 2836–2844.
 85. Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Beunza JJ, Alonso A. Alcohol consumption and the incidence of hypertension in a Mediterranean cohort: the SUN study. *Rev Esp Cardiol*, 2009, 62: 633–641.
 86. Araim O, Ballantyne J, Waterhouse AL, Sumpio BE. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. *J Vasc Surg*, 2002, 35: 1226–1232.
 87. Flesch M, Schwarz A, Böhm M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol*, 1998, 275(4 Pt 2): H1183–H1190.
 88. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature*, 2001, 414: 863–864.
 89. Casani L, Segales E, Vilahur G, Bayes de Luna A, Badimon L. Moderate daily intake of red wine inhibits mural thrombosis and monocyte tissue factor expression in an experimental porcine model. *Circulation*, 2004, 110: 460–465.
 90. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr*, 1995, 61: 549–554.
 91. Gerhauser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 1941–1954.
 92. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother*, 1999, 53: 417–423.
 93. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ*, 1996, 312: 731–736.
 94. Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ et al. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 96–105.
 95. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 1994, 309: 911–908.
 96. Renaud SC, Gueguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology*, 1998, 9: 184–188.
 97. Thun MJ, Peto R, Lopez AD et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1705–1714.
 98. Freiberg MS, Chang YF, Kraemer KL, Robinson JG, Adams-Campbell LL, Kuller LL. Alcohol consumption, hypertension, and total mortality among women. *Am J Hypertens*, 2009, 22: 1212–1218.
 99. Schooling CM, Sun W, Ho SY et al. Moderate alcohol use and mortality from ischaemic heart disease: a prospective study in older Chinese people. *PLoS One*, 2008, 3: e2370.
 100. Strandberg AY, Strandberg TE, Salomaa VV, Pitkala K, Miettinen TA. Alcohol consumption, 29-y total mortality, and quality of life in men in old age. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 1366–1371.
 101. Sempous CT, Rehm J, Wu T, Crespo CJ, Trevisan M. Average volume of alcohol consumption and all-cause mortality in African Americans: the NHEFS cohort. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27: 88–92.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА:

РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В статье систематизированы литературные данные о роли таргетной терапии в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Представлены данные последних рандомизированных клинических исследований и метаанализов, анализирующих эффективность и безопасность таргетных препаратов при лечении болезни Крона и язвенного колита.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, таргетная терапия, биологическая терапия, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цетролизумаб, тофацитиниб, филготиниб, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб.

I.V. MAEV, Acad. of RAS, Prof., D.N. ANDREEV, PhD in medicine

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

TARGETED THERAPY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: REALITIES AND PROSPECTS

This review article was designed to systematize the literature data concerning the role of targeted therapy in the treatment of patients with inflammatory bowel diseases. It presents the data of the latest randomized clinical trials and meta-analyses evaluating the efficacy and safety of targeted drugs for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, targeted therapy, biological therapy, infliximab, adalimumab, golimumab, cetrolizumab, tofacinib, filgotinib, ustkinumab, natalizumab, vedolizumab.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующихся иммуноопосредованным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1, 2]. Структура ВЗК представлена двумя нозологическими единицами, различающимися по локализации, клинко-эндоскопической и гистологической картине: болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) [2, 3]. БК характеризуется неспецифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела ЖКТ, однако преимущественной локализацией патологического процесса является дистальный отдел тонкой кишки и проксимальный отдел толстой кишки [4]. В свою очередь, при ЯК поражается исключительно слизистая оболочка толстой кишки, за исключением ретроградного илеита [2, 5].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность ВЗК характеризуется перманентной тенденцией к росту, особенно четко прослеживающейся в странах Западной Европы и Северной Америки [6, 7]. В этих регионах распространенность БК и ЯК составляет от 76 до 335 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – от 4,7 до 18,7 случая на 100 000 населения [7]. Социальная значимость ВЗК подчеркивается тем, что в большинстве случаев поражаются люди трудоспособного возраста [8, 9]. Так, средний возраст манифестации БК составляет 15–30 лет, а ЯК – 25–40 лет [2, 6, 9]. Помимо этого, несмотря на

относительно небольшую распространенность по сравнению с другими заболеваниями ЖКТ, ВЗК традиционно занимают лидирующие позиции в структуре летальности и инвалидизации пациентов [1, 6].

Главной целью лечения ВЗК является индукция и поддержание ремиссии, а также улучшение качества жизни пациентов [1, 2, 4, 10]. В настоящее время в рутинной клинической практике для консервативного лечения ВЗК используются различные группы препаратов:

- Глюкокортикостероиды:
 - топические (будесонид);
 - системные (преднизолон, метилпреднизолон).
- Препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин).
- Иммуносупрессоры:
 - тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин);
 - антиметаболиты (метотрексат).

Тем не менее данные конвенционные методики лечения ВЗК трудно назвать высокоэффективными. Согласно некоторым данным, при их применении достижение стойкой ремиссии наблюдается у менее чем 50% пациентов [10, 11]. Помимо этого, лечение вышеуказанными препаратами нередко ассоциировано с развитием целого спектра побочных явлений [2, 5, 10].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

На настоящий момент этиология ВЗК остается неизвестной. Тем не менее результаты крупных полногеномных ассоциативных исследований (ПГАИ), а также «омиксных» исследований микробиома, проведенных к настоящему

времени, существенно расширили наши представления о механизмах развития рассматриваемой группы заболеваний [12–14]. Так, представляется, что современная модель этиопатогенеза ВЗК носит комплексный характер. В ее основе лежат дисбиотические нарушения, а также генетически-детерминированные дефекты механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [2, 4, 13, 15]. Концептуально ВЗК развиваются вследствие иррационального иммунного ответа на компоненты кишечной микробиоты у генетически-предрасположенных лиц [14, 15].

Генетически-детерминированные нарушения врожденного иммунитета, ассоциированные с альтерацией процесса рекогниции молекулярных структур кишечной микробиоты (полиморфизмы генов NOD2/CARD15, TLR2, TLR4, TLR9) и аутофагии (полиморфизмы генов ATG16L1 и IRGM), были выявлены несколькими независимыми ПГАИ у пациентов с ВЗК [16–18]. Ряд других генов, которые были идентифицированы ПГАИ как факторы предрасположенности к ВЗК, отвечают за звенья адаптивного иммунитета, и в первую очередь вектора дифференцировки Th17-лимфоцитов (полиморфизмы генов *IL-23R*, *IL12B*, *JAK2* и *STAT3*) [17, 19, 20]. По всей видимости, именно данные дефекты играют роль специфических триггеров иррациональной активации компонентов адаптивного иммунитета ЖКТ с преимущественной поляризацией иммунного ответа по Th1- и Th17-типу и последующим развитием воспалительного процесса [12, 15]. При этом в современной концепции генеза ВЗК большая роль отводится качественным и количественным изменениям кишечного микробиома [13, 14].

Многочисленными исследованиями было показано, что микробиом пациентов с ВЗК имеет существенные отличия от микробиома здорового человека, заключающиеся в дисбиозе [21–23]. Так, у пациентов с ВЗК отмечается снижение разнообразия, уменьшение филоципов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* с относительным повышением *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [13]. Таксономические изменения микробиома у пациентов с ВЗК заключаются в повышении *Enterobacteriaceae* (преимущественно *Escherichia/Shigella*) у пациентов с БК и снижении *Leuconostocaceae* у больных ЯК [13, 24, 25]. Более того, в ряде работ было показано, что БК-ассоциированные *Escherichia coli* обладают способностями, кумулятивно позволяющими рассматривать их как

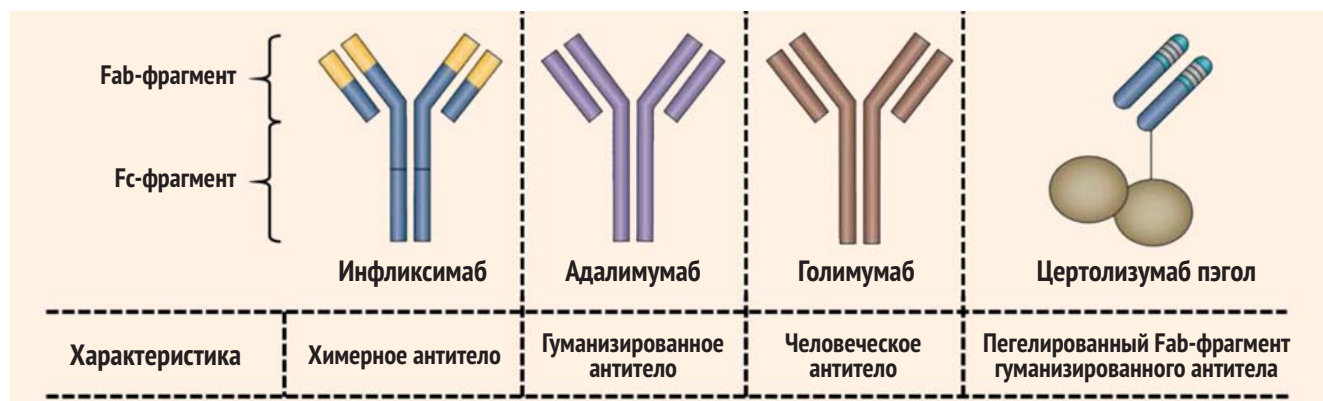
потенциальный патогенетический фактор при БК (адгезия к эпителиоцитам слизистой; внедрение в эпителиоциты слизистой; активная репликация внутри макрофагов) [26–28]. Частота выявления такого фенотипа *Escherichia coli* у пациентов с БК на 30% выше, чем у здоровых лиц [29]. Отдельно стоит отметить, что роль альтераций микробиома у пациентов с ВЗК подчеркивается эффективностью трансплантации фекальной микробиоты у этой категории пациентов. Так, последние метаанализы демонстрируют, что применение этого метода лечения позволяет добиться ремиссии БК и ЯК в среднем в 36,8% случаев [30, 31].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Успехи фундаментальной и клинической медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили открыть эпоху биологической терапии многих иммуноопосредованных заболеваний, включая ВЗК [1, 5, 11, 32, 33]. Биологическая терапия представляет собой селективную таргетную терапию, направленную на ключевые медиаторы системы адаптивного иммунитета, играющие роль в развитии воспалительного процесса. Современные препараты биологической терапии представлены двумя классами: моноклональные антитела и высокоселективные таргетные молекулы [11, 32].

АнтивиТNFα. Наибольшую распространенность в клинической практике в рамках терапии ВЗК получили моноклональные антитела к TNFα [34]. Данные препараты селективно связываются с одним из главных медиаторов воспаления при ВЗК – TNFα, блокируя его биологические провоспалительные функции [34, 35]. В рамках терапии ВЗК используются следующие антитела к TNFα: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цетролизумаб пегол (рис. 1) [34]. На настоящий момент антиTNFα-терапия имеет существенную доказательную базу в рамках индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ВЗК [32, 34]. Так, в метаанализе 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) было продемонстрировано, что антиTNFα-терапия эффективнее плацебо при индукции (относительный риск (ОР): 1,66, 95% ДИ: 1,17–2,36) и поддержании ремиссии (ОР: 1,78, 95% CI: 1,51–2,09) у пациентов с БК [36]. Аналогично в другом метаанализе, включившем в себя 7 РКИ, также была показана эффективность

Рисунок 1. Препараты антиTNFα-терапии



антиTNF α при индукции (ОР: 2,45, 95% ДИ: 1,72–3,47) и поддержании ремиссии (ОР: 2,00, 95% ДИ: 1,52–2,62) у больных ЯК [37]. Тем не менее, несмотря на такие обнадеживающие результаты, частота рецидива после отмены антиTNF α -терапии в среднесрочной перспективе достаточно высока и составляет 44% для пациентов с БК (95% ДИ: 36–51%) и 38% для больных ЯК (95% ДИ: 23–52%) [38]. Рецидив развивается в 12-месячный период наблюдения у 26–40% пациентов с ВЗК [38]. Помимо этого, с учетом того, что TNF α выполняет значимую физиологическую функцию, заключающуюся в защите от внутриклеточных микроорганизмов, у пациентов, получающих терапию антителами к TNF α , чаще развиваются оппортунистические инфекционные процессы [34]. Так, в одном из крупных метаанализов, обобщившем результаты 22 РКИ, было показано, что ОР развития оппортунистических инфекций у пациентов, получающих терапию антиTNF α , составляет 2,05 (95% ДИ: 1,10–3,85) [39]. Стоит отметить, что исследования прошедшего десятилетия демонстрируют, что приблизительно 30–50% пациентов с ВЗК не отвечают на антиTNF α -терапию, что актуализирует изучение других направлений таргетной терапии ВЗК [35].

Новые горизонты таргетной терапии БК и ЯК заключаются в использовании ингибиторов Янус-киназы (JAK), антител к интерлейкину 12/23, а также антиадгезионных молекул (блокаторов миграции и хоуминга лейкоцитов) (рис. 2) [35, 40].

Ингибиторы JAK. Белки класса Янус-киназ (JAK) являются внутриклеточными мессенджерами, обеспечивающими процесс сигнальной трансдукции [41, 42]. JAK экспрессируются в иммунокомпетентных клетках, включая гранулоциты и лимфоциты, и играют важнейшее значение в сигнальных путях IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21, интерферона- γ и других цитокинов [42, 43]. Исходя из этого, блокировка JAK является перспективной стратегией таргетной терапии ВЗК [35, 40]. В настоящее время два ингибитора JAK (тофациниб и филготиниб) исследуются у пациентов с ВЗК [40].

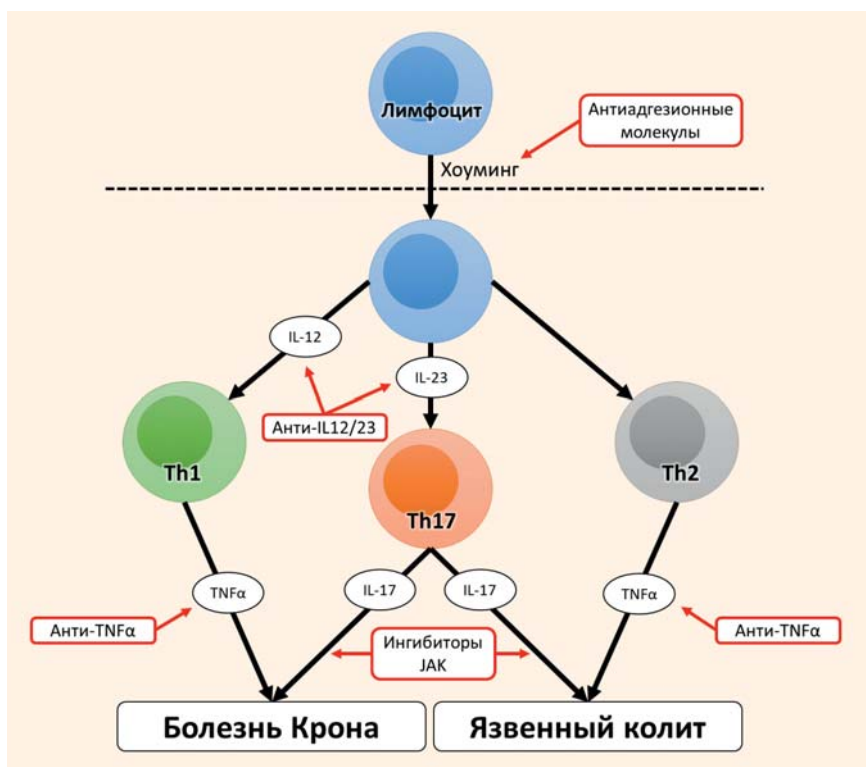
Обзор двух РКИ III фазы продемонстрировал, что применение тофациниба (по 10 мг 2 раза в сутки) значительно эффективнее плацебо в индукции клиничко-эндоскопической ремиссии ЯК по сравнению с плацебо [44]. При этом эффективность препарата была эквивалентной как у пациентов с рефрактерностью к антиTNF α -терапии, так и у пациентов, не получавших ранее биологическую терапию [44]. Эти данные были подтверждены последним метаанализом 3 РКИ (1313 пациентов), демонстрирующим достижение клинической (ОШ: 3,48, 95% ДИ: 2,12–5,71) и эндоскопиче-

ской ремиссии (ОШ: 2,70, 95% ДИ: 1,81–4,03) у пациентов с ЯК при применении тофациниба [45]. Несмотря на обнадеживающие результаты применения данного препарата у пациентов с ЯК, данные о его эффективности при БК ограничены. Недавно завершённое РКИ II фазы выявило положительную тенденцию при применении тофациниба у пациентов с БК, однако по сравнению с плацебо она оказалась статистически незначимой [46]. Использование другого ингибитора JAK – филготиниба у пациентов с БК в рамках РКИ II фазы оказалось в два раза эффективнее плацебо в индукции клинической ремиссии заболевания к 10-й неделе, однако значимой разницы в эндоскопическом ответе на лечение отмечено не было [47].

Антител IL12/23. Интерлейкины IL-12 и IL-23 играют важную роль в патогенезе БК, обеспечивая поляризацию адаптивного иммунитета по Th17-типу [14, 35, 48]. Субъединица p40 является общей для гетеродимерных цитокинов IL-12 и IL-23, что делает ее перспективной целью таргетной терапии [48]. В этой связи интерес представляют моноклональные антитела к p40-субъединице IL-23, представленные препаратом устекинумаб. Последний метаанализ 3 РКИ продемонстрировал эффективность применения устекинумаба у резистентных к антиTNF α -терапии пациентов с БК в индукции ремиссии (относительная польза (ОП) – 1,62; 95% ДИ: 1,28–2,04) и ее поддержания (ОП: 1,72; 95% ДИ: 1,17–2,53) [49]. Учитывая успешные результаты РКИ, в 2016 г. устекинумаб был одобрен для лечения БК в США и странах Европейского союза [35].

Антиадгезионные молекулы. Другим перспективным направлением лечения ВЗК является блокада молекул

Рисунок 2. Механизмы действия таргетной терапии ВЗК



адгезии, миграции и хоуминга лимфоцитов [50, 51]. Ведь именно рекрутированные в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника активированные лимфоциты и гранулоциты продуцируют множество эффекторных цитокинов, прямо или опосредованно приводящих к повреждению тканевой структуры [51, 52]. Важное место в процессах рекрутирования и миграции мононуклеарных клеток в очаг воспаления при БК отводится молекулам интегрин $\alpha 4 \beta 7$ и адрессина MAdCAM-1 [51, 53]. Интегрин $\alpha 4 \beta 7$ является молекулой адгезии лимфоцитов, которая опосредует миграцию лимфоцитов при взаимодействии с молекулой MAdCAM-1 [52, 54]. Экспрессия MAdCAM-1 является специфичной для эндотелиальных клеток сосудов кишечника и сильно повышается при БК [53, 55]. Довольно интересным является тот факт, что при активной БК экспрессия MAdCAM-1 выявляется в ряде внекишечных локализаций, таких как суставы, глаза и кожа [56]. С учетом того, что именно эти органы нередко вовлекаются в патологический процесс при БК, существует предположение, что aberrantная экспрессия MAdCAM-1 непосредственно задействована в возникновении внекишечных проявлений заболевания [53, 56].

Таргетный препарат натализумаб, представляющий собой анти $\alpha 4$ -моноклональные антитела, является первым представителем антиадгезионных молекул, показавшим свою эффективность в терапии БК как в пилотных исследованиях, так и РКИ [57–59]. Однако дальнейшее изучение натализумаба продемонстрировало, что его применение ассоциировано с риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии – тяжелым демиелинизирующим заболеванием ЦНС, возникающим вследствие реактивации JC-вируса [60, 61]. Этот факт существенно лимитирует использование натализумаба у пациентов с ВЗК, исходя из этого, он не был одобрен для лечения этой группы заболеваний в странах Европейского союза [35, 52].

Вышеописанное побочное действие натализумаба ассоциировано с блокадой хоуминга лимфоцитов через $\alpha 4 \beta 1$ -интегрины в ЦНС, что подчеркнуло актуальность разработки препаратов, обеспечивающих более селективную блокаду $\alpha 4 \beta 7$ -интегринов в рамках терапии ВЗК [35]. Другой антиадгезионный препарат – ведолизумаб, представляющий собой моноклональные антитела к интегрину $\alpha 4 \beta 7$, призван обеспечить более селективную инактивацию интегрин- $\alpha 4 \beta 7$ -MAdCAM-1-взаимодействия [62]. По результатам РКИ III фазы терапевтический ответ при индукции ремиссии ЯК к 6-й неделе оказался выше в группе ведолизумаба по сравнению с группой плацебо на 21,7% (95% ДИ, 11,6–31,7; $p < 0,001$) [63]. К 52-й неделе 44,8% пациентов, продолживших терапию ведолизумабом (каждые 4 недели), находились в состоянии клиниче-

ской ремиссии (Mayo Clinic score ≤ 2) по сравнению с 15,9% больных из группы плацебо [63]. Дальнейшее наблюдение за когортой пациентов, достигших ремиссии к 6-й неделе, показало, что через 104 недели 88% больных находились в стадии ремиссии [64]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в РКИ III фазы у пациентов с БК. Так, к 6-й неделе 14,5% пациентов из группы ведолизумаба достигли клинической ремиссии (индекс Беста < 150) по сравнению с 6,8% пациентов группы плацебо ($p = 0,02$) [65]. К 52-й неделе 36,4% пациентов, продолживших принимать ведолизумаб (каждые 4 недели), находились в состоянии клинической ремиссии по сравнению с 21,6% пациентов группы плацебо ($p = 0,004$) [65]. В дальнейшем 83% пациентов, ответивших на терапию ведолизумабом к 6-й неделе и продолжающих принимать препарат, оставались в состоянии ремиссии к 104-й неделе наблюдения [66]. Отдельно стоит отметить, что терапия ведолизумабом показала свою эффективность у пациентов с ВЗК, рефрактерными к антиTNF α -терапии. Так, в проспективном мультицентровом исследовании на популяции рефрактерных к антиTNF α -терапии пациентов положительный клинический ответ и клиническая ремиссия при использовании ведолизумаба были отмечены у 48,9 и 23,9% пациентов с БК и 53,9 и 23,9% больных ЯК [67]. Недавний систематический обзор (2830 пациентов) продемонстрировал, что терапия ведолизумабом не ассоциирована с увеличением риска развития оппортунистических инфекций и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, последние десятилетия ознаменовались существенным прорывом в области понимания молекулярно-генетического базиса ВЗК, что позволило открыть эпоху биотерапии ЯК и БК. К настоящему времени таргетная терапия ВЗК на примере антиTNF α -препаратов, ингибиторов JAK и антиадгезионных молекул доказала свою эффективность, однако даже столь современные препараты не в состоянии контролировать все многогранные причины и последствия ЯК и БК, ввиду чего поиск оптимального терапевтического решения еще продолжается. Дальнейшее изучение молекулярных взаимодействий врожденного и адаптивного иммунитета при ВЗК поможет разработать и интегрировать в клиническую практику более эффективные и безопасные методы лечения этой группы патологий.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruining DH. Inflammatory Bowel Disease: Clinical Aspects. In.: Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review. NY, 2015.
2. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*, 2017, 44(4): 673-692.

3. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М. 2015. Guide on Internal Medicine. Edited by Arutyunova GP, Martynova AI, Spassky AA. M., 2015.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Великанов Е.В. Болезнь Крона: этиопатогенез, диагностика

и консервативное лечение. М., 2016. /Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, Velikanov EV. Crohn's disease: etiopathogenesis, diagnosis and conservative treatment. M., 2016.

5. Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative Colitis. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis,

- Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
6. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(8): 942-51.
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017 Oct 13. pii: S0140-6736(17)32448-0.
8. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4): 205-17.
9. Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12): 22529-42.
10. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? *Gastroenterology*, 2008, 135(5): 1442-7.
11. Bai A, Peng Z. Biological therapies of inflammatory bowel disease. *Immunotherapy*, 2010, 2(5): 727-42.
12. Uniken Venema WT, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol*, 2017, 241(2): 146-158.
13. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(11): 690-699.
14. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(10): 573-584.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона. *Молекулярная медицина*, 2014, 3: 21-27./ Маев ИВ, Андреев ДН. Molecular genetic mechanisms of development of Crohn's disease. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2014, 3: 21-27.
16. Bank S, Skytt Andersen P, Burisch J, et al. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKBIA, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG are associated with susceptibility of inflammatory bowel disease in a Danish cohort. *PLoS One*, 2014 Jun 27, 9(6): e98815.
17. Маев ИВ, Андреев ДН. Role of mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1, and IRGM in the pathogenesis of Crohn's disease. *International Journal of Biomedicine*, 2014, 4(1): 7-10.
18. Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*, 2015, 6: 551.
19. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006, 314(5804): 1461-1463.
20. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med*, 2012, 14(77): 253-62.
21. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyay I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol*, 2014, 20(5): 1192-210.
22. Öyri SF, Müzes G, Sipos F. Dysbiotic gut microbiome: A key element of Crohn's disease. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2015 Dec, 43: 36-49.
23. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(3): 363-77.
24. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*, 2012, 13(9): R79.
25. Gevers D, Kugathasan S, Denison LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3): 382-92.
26. Martinez-Medina M, Garcia-Gil LJ. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(3): 213-27.
27. Маев И.В., Андреев Д.Н., Ракитина Д.В., Байкова Ю.П. Роль дефектов аутофагии и значение адгезивно-инвазивных Escherichia coli в генезе болезни Крона. *РЖГТК*, 2015, 3: 61-69./ Маев ИВ, Андреев ДН, Ракитина ДВ, Байкова ЮП. The role of autophagy defects and the importance of adherent-invasive Escherichia coli in the Crohn's disease genesis. *RZHGKG*, 2015, 3: 61-69.
28. Rакитина ДВ, Manolov AI, Kanygina AV, et al. Genome analysis of E. coli isolated from Crohn's disease patients. *BMC Genomics*, 2017, 18(1): 544.
29. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, et al. Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2017 Nov 15. pii: gutjnl-2017-314903.
30. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(12): 1569-81.
31. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1702-1709.
32. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015, 8(2): 66-82.
33. Маев И.В., Андреев Д.Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона. *Тер архив*, 2014, 8: 4-12./ Маев ИВ, Андреев ДН. New approaches to the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Ter arkhiv*, 2014, 8: 4-12.
34. Berns M, Hommes DW. Anti-TNF-α therapies for the treatment of Crohn's disease: the past, present and future. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(2): 129-43.
35. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(5): 269-278.
36. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014 Jun, 39(12): 1349-62.
37. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-α agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014 Apr, 39(7): 660-71.
38. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 632-47.
39. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 2013 Aug, 108(8): 1268-76.
40. Vetter M, Neurath MF. Emerging oral targeted therapies in inflammatory bowel diseases: opportunities and challenges. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017 Oct, 10(10): 773-790.
41. Coskun M, Saleem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*, 2013 Oct, 76: 1-8.
42. Roskoski R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 784-803.
43. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*, 2009, 228: 273-287.
44. Sandborn WJ, Sands BE, D'Haens G, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from 2 phase 3 randomised controlled trials. *ECCO* 2016: OP019.
45. Paschos P, Katsoula A, Gioulema O, Tsapas A. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *ECCO* 2017: P662.
46. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*, 2017 Jun, 66(6): 1049-1059.
47. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017 Jan 21, 389(10066): 266-275.
48. Toussiot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(2): 159-68.
49. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF-α-refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*, 2017 Oct, 6(7): 601-612.
50. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(5): 583-600.
51. Thomas S, Baumgart DC. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*, 2012, 20(1): 1-18.
52. Zundler S, Becker E, Weidinger C, Siegmund B. Anti-Adhesion Therapies in Inflammatory Bowel Disease-Molecular and Clinical Aspects. *Front Immunol*, 2017 Jul 28, 8: 891.
53. Bamias G, Clark DJ, Rivera-Nieves J. Leukocyte traffic blockade as a therapeutic strategy in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(12): 1490-500.
54. Berlin C, Berg EL, Briskin MJ, et al. Alpha 4 beta 7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MadCAM-1. *Cell*, 1993, 74: 185-195.
55. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*, 1997, 151: 97-110.
56. Adams DH, Eksteen B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 244-251.
57. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348(1): 24-32.
58. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*, 2007 May, 132(5): 1672-83.
59. Sakuraba A, Keyashian K, Correia C, et al. Natalizumab in Crohn's disease: results from a US tertiary inflammatory bowel disease center. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(3): 621-6.
60. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2005 Jul 28, 353(4): 362-8.
61. Toussiot É, Bereau M. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy under biological agents used in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13(2): 121-7.
62. Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-α4β7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330: 864-875.
63. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2013 Aug 22, 369(8): 699-710.
64. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*, 2017 Apr 1, 11(4): 400-411.
65. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2013 Aug 22, 369(8): 711-21.
66. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 2017 Apr 1, 11(4): 412-424.
67. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(12): 2879-85.
68. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 2017 May, 66(5): 839-851.



Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

22-23 мая 2018 года

Москва, Здание Правительства Москвы
(Новый Арбат, дом 36)

- Научная тематика **Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»** будет охватывать все основные разделы внутренних болезней, вопросы диагностики, лечения и профилактики наиболее значимых заболеваний. Участники форума смогут услышать лекции и задать вопросы ведущим отечественным специалистам в разных областях внутренней медицины, посетить выставку фармацевтических компаний и специализированных СМИ.
- **Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»** – первое в своем роде научное мероприятие, где новое поколение врачей осознает, почему комплексный подход в лечении пациента является движущей силой современной медицины.
- Вопросы лечения полиморбидных пациентов особенно важны для практикующего врача-терапевта.
- В рамках **Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»** пройдет Всероссийская конференция молодых терапевтов, которая организуется для начинающих спикеров, чтобы дать им «большую» трибуну для выступлений.
- Ключевым вопросом в решении целого ряда проблем, связанных с мультиморбидным пациентом, является подготовка и образование молодого специалиста.
- В рамках конференции состоятся:
Конкурс на лучший клинический случай
Конкурс на лучшую научную работу

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

18+ Реклама

Конгресс-оператор:



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

А.В. НАУМОВ, д.м.н., профессор, **О.Н. ТКАЧЕВА**, д.м.н., профессор
 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
 Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва

ЧТО МОЖЕТ ПРЕТЕНДОВАТЬ НА РОЛЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ?

Хроническая боль в суставах и спине является практически постоянным компонентом коморбидных состояний. В основе последних лежит синдром системного воспаления, активность которого влияет и на степень развития патологии, опосредующей прогрессирование хронической боли. В структуре патогенеза системного воспаления обращает на себя целый спектр транскрипционных белков, активность которых связана с уровнем синтеза провоспалительных медиаторов. Научные исследования последних лет показали, что недостаточность и дефицит витамина D3 повышают активность указанных транскрипционных белков, увеличивая прогрессирование и интенсивность компонентов коморбидности, включая болевой синдром. Фундаментальные научные исследования демонстрируют противовоспалительный и антиэрозивный эффект витамина D3 в хрящевой и костной ткани.

Ключевые слова: хроническая боль, остеоартрит, остеопороз, дорсопатия, боли в спине, боли в суставах, системное воспаление, коморбидность, витамин D3, старение, саркопения.

A.V. NAUMOV, MD, Prof., O.N. TKACHEVA, MD, Prof.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, a separate structural subdivision – Russian Gerontological Research and Clinical Center, Moscow

WHAT CAN APPLY FOR THE ROLE OF BASIC THERAPY FOR CHRONIC PAIN IN COMORBID PATIENTS?

Chronic pain in joints and back is almost constant component of the comorbidities. The comorbidities are caused by the systemic inflammation syndrome, which activity affects the degree of pathology mediating the progression of chronic pain as well. The pathogenesis pattern of systemic inflammation differs in having the whole range of transcriptional proteins, which activity is associated with the level of synthesis of pro-inflammatory mediators. Many recent studies showed that vitamin D3 deficiency and insufficiency increases the activity of these transcriptional proteins, increasing the progression and intensity of comorbidity components, including pain syndrome. Fundamental research demonstrates anti-inflammatory and anti-erosive vitamin D3 effects in cartilage and bone tissue.

Keywords: chronic pain, osteoarthritis, osteoporosis, dorsopathy, back pain, joint pain, systemic inflammation, comorbidity, vitamin D3, aging, sarcopenia.

Сегодня уже не стоит говорить о тотальной распространенности коморбидности у основного контингента больных, обращающихся за медицинской помощью в первичное звено здравоохранения. В т. ч. и о проблемах, связанных с фармакотерапией.

Здесь не только и не столько речь идет о полипрагматии, сколько о недостаточной эффективности терапии в целом, ускользании эффекта терапии, возникновении толерантных к лекарственной терапии форм болезней, изменении «системы координат» частоты и качества не желательных эффектов терапии. Следует оговориться, что речь идет только о случаях назначения рекомендованной терапии, поскольку назначение нереконмендованных препаратов относится к категории врачебных ошибок.

Одним из индикаторов проблемы современной коморбидности может явиться хронический болевой синдром.

Хроническая боль – гетерогенный симптомокомплекс, включающий боль в спине, суставах, голове, фибромиалгию и еще ряд редких нозологических форм. Наиболее частыми локализациями хронической боли, по мнению Breivik H. et al. (2006), являются спина и суставы, именно

об этих локализациях и пойдет речь в настоящей статье. Морфо-нозологическую структуру хронической боли составляют: остеоартрит (в т. ч. и фасеточного сустава), дегенеративные изменения межпозвоночных дисков, спондилолистез и т. п., что и доказано в ряде эпидемиологических исследований [1].

Хроническая боль в суставах и спине у коморбидных больных меняет современную парадигму системы амбулаторной медицинской помощи, занимая топовые позиции и по обращаемости, и по месту в структуре причин нетрудоспособности. Встречается более чем у 80% амбулаторных пациентов [2], что соответствует эпидемиологическим данным, представленным в Глобальном индексе боли – 2017 [3].

Однако не совсем правильно рассматривать хроническую боль только в аспекте проблемы, изменяющей качество жизни пациента, накопившаяся в последние годы фактология позволяет утверждать, что хронический болевой синдром – независимый фактор и продолжительности жизни.

В этой связи стоит привести данные исследования, опубликованные в Европейском журнале сердца [4], сви-

детельствующие о возрастании числа больших кардиоваскулярных осложнений при наличии хронической боли в суставах:

- риск инфаркта миокарда – 3,09 (2,69–3,54),
- риск инсульта – 2,47 (2,22–2,75),
- риск ХСН – 2,40 (2,06–2,79),
- риск кардиоваскулярной летальности – 1,71 (1,49–1,98) (NK Arden, 2013, OARSI).

Общепризнанной теорией патогенеза коморбидности, включающей болевые синдромы, является системное медленно-прогрессирующее воспаление, связанное с увеличенной продукцией провоспалительных цитокинов.

Одним из ключевых факторов резко увеличенного синтеза провоспалительных цитокинов является высокая активность ядерного фактора транскрипции (Nf-kB).

Наиболее активный метаболит витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) связывается с высокоаффинным ядерным рецептором к витамину D (VDR), который расположен на Nf-kB и регулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов.

Интенсивность внутриклеточного синтеза этого метаболита в клетках зависит преимущественно от уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в окружающих тканях и не связана с концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в системном кровотоке (5).

Эпидемиологические и клинические интервенционные исследования, а также на моделях заболеваний человека на животных последних лет доказали, что низкий уровень витамина D повышает вероятность развития множества заболеваний, включая костно-суставные заболевания, различные типы злокачественных опухолей, хронические инфекции, воспалительные и аутоиммунные заболевания, метаболические нарушения, а также артериальную гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания.

Вторая половина и конец второго тысячелетия характеризуются изменением характера и структуры питания населения развитых стран мира. Врачи-диетологи отмечают недостаточное потребление молочных продуктов, замену их на «коку» и «пепси», прежде всего в детском и подростковом возрасте. Вызывает озабоченность вынужденное ограничение потребления жиров среди взрослых и пожилых людей в связи с необходимостью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Избыточное потребление углеводов, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, длительное пребывание в закрытых помещениях, недостаточная инсоляция – вот составляющие современного мира и факторы риска развития метаболических нарушений и таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз, остеопороз, в основе которых лежит синдром системного воспаления.

Потребление витамина D из различных источников неодинаково в разных странах. Например, среднее потребление его британскими женщинами составляет 148 МЕ (3,7 мкг) в день, причем 30% потребляется с рыбой [5]. Напротив, женщины в Японии потребляют в среднем 284 МЕ (7,1 мкг) витамина D в день, из них 90% потребляют с рыбой [6]. В большинстве стран мира основным пищевым источником витамина D служат молоко и молочные продукты, маргарин и растительные

масла, обогащенные витамином D. В 17 странах мира в обязательном порядке этим витамином обогащается маргарин. Подобные продукты, содержащие биологически активные добавки, лежат в основе лечебно-профилактического питания, применяемого для предотвращения потерь костной ткани.

Представители всех рас, придерживающиеся вегетарианской диеты, имеют больший риск гиповитаминоза D, поскольку основным источником витамина D в пищевом рационе являются продукты животного происхождения [7].

Изучение уровня витамина D в крови на случайной выборке российских женщин в постменопаузе позволило установить высокую частоту (96,5%) различной степени его недостаточности: гиповитаминоз D у 31,6%, недостаточность витамина D у 47,3%, выраженный дефицит у 17,6% обследованных. Уровень витамина D зависел от времени года исследования крови: более высокие показатели отмечены в августе – октябре и статистически значимые более низкие в декабре – марте [8].

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что может вызвать нарушение всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может, в свою очередь, вызвать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Такой вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменения костной архитектуры, что, в свою очередь, приводит к остеопорозу и остеоартриту, повышению риска развития переломов [9].

Хроническая боль в суставах и спине у коморбидных больных меняет современную парадигму системы амбулаторной медицинской помощи, занимая топовые позиции и по обращаемости, и по месту в структуре причин нетрудоспособности

В настоящее время хорошо известно, что витамин D способен уменьшить риск перелома. В течение трех лет проводилось наблюдение и оценивалась частота внепозвоночных переломов у мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше [10]. Установлено, что в группе из 187 пациентов, получавших витамин D в дозе 700 МЕ и 500 мг кальция в сутки, переломы возникли у 11 человек, а в группе получавших плацебо – у 26 из 202 человек ($p = 0,02$). Другое исследование [11] продемонстрировало, что прием витамина D в дозе 800 МЕ в день и 100 000 МЕ один раз в 4 месяца на 22% снижает все переломы, на 33% – переломы шейки бедра, запястья, предплечья или позвонков. На 16% снизилось число переломов у пациентов обоего пола, на 22% у женщин при приеме витамина D в дозе 400 МЕ в сутки в комбинации с кальцием 1000 мг в сутки.

Уменьшение продукции витамина D ведет также к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с

двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами. Рецепторы $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ присутствуют в мембране мышечных клеток, где они регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где они участвуют в производстве энергии для сокращения мышц. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Дефицит витамина D3 вносит свой вклад в нарушение двигательной активности, координации движений и, как следствие, повышает риск падений прежде всего у пожилых пациентов.

Уменьшение продукции витамина D ведет также к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами

Так, падения являются серьезной проблемой в Великобритании. Частота падений увеличивается с возрастом: 30% женщин и 23% мужчин в возрасте 65–69 лет, 50% женщин и 30% мужчин в возрасте старше 85 лет падают, по крайней мере, один раз в год. В Ирландии в 2001 г. падения были причиной 52% смертей и 71% койко-дней из-за неумышленных повреждений у пожилых людей. Для сравнения: аварии на дорогах были причиной 12% смертей и 4% койко-дней, пожары – 8% смертей и только 1% койко-дней. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение риска падений при приеме витамина D по сравнению с контрольными группами [12].

При назначении уже 400 МЕ витамина D происходит снижение уровня ПТГ, наблюдается увеличение мышечной силы, повышается устойчивость тела и нормализуется артериальное давление, что ведет к уменьшению вероятности падений на 30–40%. Наблюдение в течение года за большой группой пожилых пациентов показало, что число падений на человека уменьшилось на 50% в группе пациентов, получавших витамин D и кальций, по сравнению с группой больных, получавших только кальций [13].

Интересно то, что при метаанализе 18 рандомизированных клинических исследований, включающих 57 311 пациентов, было сделано заключение, что дополнительный прием витамина D снижает общую смертность (ОР 0,93; 95% ДИ 0,77–0,96 по сравнению с контрольной группой). Это может быть вызвано влиянием витамина D на костно-мышечную систему и на различные внескелетные нарушения (Autier P., Gandini S., 2007).

В 2013 г. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis опубликовало клинические рекомендации по назначению и мониторингу терапии витамина D3 у пожилых пациентов и женщин в менопаузе, где указало на независимую роль витамина D3 в нарастании летальности в популяции.

Нами была предпринята попытка оценить роль недостаточности и дефицита витамина D3 у коморбидных больных с костно-суставными заболеваниями, являющимися причинами развития хронического болевого синдрома.

С 2010 по 2012 г. на базе терапевтических отделений обследовано 250 пациентов, среди них было 156 женщин и 94 мужчины, средний возраст которых составил $66,4 \pm 7,3$ года. В исследование не включались больные, злоупотребляющие алкоголем, с кахексией, алиментарной дистрофией, с нарушенным сознанием, острыми сердечно-сосудистыми событиями, неясным диагнозом, требующие реанимационных пособий, онкологические больные, с лихорадкой, системными заболеваниями, социально неблагополучные пациенты.

Все без исключения пациенты имели коморбидные состояния, в основе которых, как правило, был атеросклероз.

Причиной обращения за медицинской помощью были: гипертонический криз – 118 (47,2%) случаев; нарастание симптомов ХСН – 68 (27,2%) случаев; пароксизмальные нарушения ритма сердца – 19 (7,6%) случаев; боли в левой половине грудной клетки (впоследствии был исключен ОКС) – 45 (18%).

Клиническая характеристика больных представлена в таблице.

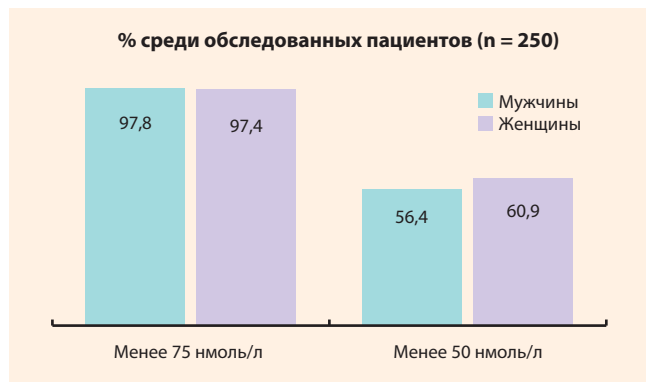
Как видно из таблицы, значимых гендерных различий среди больных не было. Среди основных факторов риска наиболее часто встречались дефицит половых гормонов, ожирение и курение. Артериальная гипертензия диагностировалась согласно клиническим рекомендациям ВНОК.

Остеопороз диагностирован у больных на основании костной денситометрии на аппарате DPX LUNAR BRAVO.

Таблица. Клиническая характеристика больных

	Мужчины	Женщины
Количество больных	94 (37,6%)	156 (62,4%)
ИМТ, кг/м	$31,7 \pm 3,4$	$29,6 \pm 5,2$
Артериальная гипертензия	100%	100%
ИБС (различные формы)	63 (67%)	97 (62,2%)
Сахарный диабет типа 2	26 (27,7%)	68 (43,6%)
Аденома предстательной железы	44	-
Гиперхолестеринемия	27 (28,7%)	58 (37,2%)
Гиперурикемия	17	26
Клинические признаки дефицита половых гормонов	100%	100%
Курение	48	36
Ожирение (2-й и 3-й степени)	57 (60,6%)	107 (68,6%)
Ранее диагностированный остеопороз	15	32
Ранее диагностированный остеоартроз	49	127

Рисунок 1. Количество пациентов с концентрацией 25(ОН)D3 (ESCEO-2013)



Остеоартроз – на основании клинических симптомов с рентгенологическим подтверждением.

Следует отметить, что ни у одного пациента в исследовании не было оперативных пособий на коронарных или сонных артериях. Также не проводилась тромболитическая терапия в остром периоде инфаркта миокарда.

Ни один больной из включенных в исследование ранее никогда не принимал препараты кальция и/или витамина D3, даже несмотря на факт наличия остеопороза.

На первом этапе исследования у всех больных была определена концентрация 25 гидроксивитамина D3 (25(ОН)D3). Исследование проводилось в лаборатории «БЕРА».

Больным проводилась оценка уровня провоспалительного цитокина ФНО-а (норма: 0–8,1 пг/мл).

В аналитической части работы определены корреляционные взаимосвязи уровня витамина D3 с клиническими симптомами, концентрацией провоспалительных цитокинов.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO, 2013) по использованию витамина D3 среди пожилых пациентов и постменопаузальных женщин, наименьшие показатели летальности связаны с концентрацией 25(ОН)D3 в диапазоне 50–75 нмоль/л, а минимальные показатели летальности при концентрации 75 нмоль/л.

Среди обследованных пациентов (n = 250) 244 (97,6%) имели значения витамина D3 менее 75 нмоль/л. А более половины (148 (59,2%) – менее 50 нмоль/л (рис. 1).

Ни в одном случае ранее не проводилось исследование концентрации витамина D3, а сам колекальциферол не назначался.

Благодаря ФНО-а-опосредованной индукции генов факторов роста, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов, медиаторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов, указанный цитокин не только вовлечен в патогенез кардиоваскулярных заболеваний, но и доказана его роль в возникновении и прогрессировании целого

ряда хронических заболеваний. Продукция ФНО-а контролируется, в т. ч. и рецептором VDR (рецептор к витамину D3 на ядерном факторе транскрипции Nf-kB). Следовательно, мы выдвинули гипотезу о прогрессировании компонентов коморбидности на фоне резко увеличенного синтеза ФНО-а при недостаточности витамина D3, способного посредством рецептора VDR тормозить активность эффекта на Nf-kB.

В ходе исследования собственных больных мы установили линейную взаимосвязь уровня ФНО-а и концентрации 25 гидроксивитамина D3 в крови. Мы разделили больных в зависимости от уровня витамина D3 на 3 подгруппы: концентрация 25(ОН)D3 от 50 до 75 нмоль/л; от 25 до 50 нмоль/л; менее 25 нмоль/л.

Мы отметили достоверные отличия между всеми подгруппами (рис. 2).

Следовательно, при нарастании недостаточности витамина D3 у коморбидных больных нарастает уровень ФНО-а в крови. Это подтверждает представленную ранее гипотезу.

При изучении МПК (минеральная плотность кости) и 10-летнего риска остеопоротических переломов (FRAX) установлено, что в 227 (90,8%) случаях риск превышал 20%, а в 204 (81,6%) случаях Т-критерий был менее (-1,0) SD (рис. 3).

Рисунок 2. Концентрация ФНО-а в крови в зависимости от уровня 25 гидроксивитамина D3 у больных (p<0,05 среди всех подгрупп)

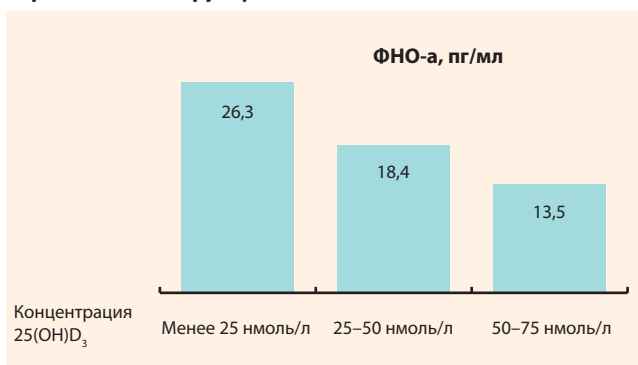


Рисунок 3. Риск остеопоротических переломов и МПК среди обследуемых пациентов

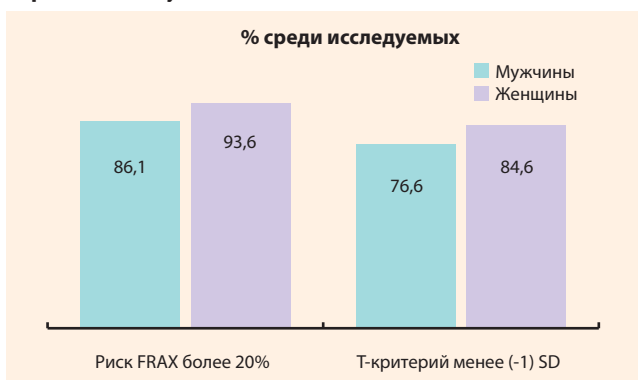
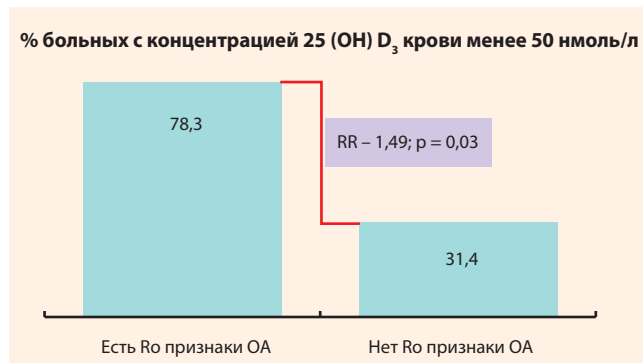


Рисунок 4. Количество больных с концентрацией 25(ОН)D₃ в крови менее 50 нмоль/л среди больных с и без остеоартроза



В ходе аналитического анализа не получено достоверных корреляций между уровнем витамина D₃ крови и риском FRAX или Т-критерием. Установлена слабая, достоверная корреляция измеренной МПК (BMD), суммарной по шейке бедра, с концентрацией 25(ОН)D₃: $r = 0,26$, $p = 0,03$.

В то же время установлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией 25(ОН)D₃ и маркером костного ремоделирования – С-концевыми телопептидами коллагена I типа (продукт деградации коллагена в результате костной резорбции, b-СТх): $r = (-0,27)$, $p = 0,036$. Следовательно, низкий уровень витамина D₃ в крови соответствует высокому уровню костной резорбции, что, в свою очередь, связано с увеличением риска остеопоротических переломов.

Среди обследованных больных ($n = 250$) в 213 (85,2%) случаях были выявлены жалобы на боли в коленных, тазобедренных и суставах кисти, в нижней части спины. В 148 (59,2%) случаях при рентгенологическом исследовании обнаружен остеоартроз: гонартроз – 96 (38,4% среди всех обследованных); коксартроз – 63 (25,2% среди всех обследованных); остеоартроз кисти – 74 (29,6% среди всех обследованных); остеоартроз подвздошно-крестцового сочленения – 112 (44,8% среди всех обследованных).

Целый ряд клинико-эпидемиологических исследований продемонстрировал увеличение риска ОА [14] при низком уровне витамина D₃:

- Риск ОА (ОР, 95% ДИ) – 1,4 (1,1–1,9).
- Риск ОА при высоком уровне ПТГ (ОР, 95% ДИ) – 3,2 (1,8–4,1).

Данное обстоятельство имеет понятное патофизиологическое объяснение. Клеточные элементы тканевых структур суставов (хондроциты, остеокиты, синовиоциты и пр.), как и описывалось выше, имеют высокоаффинный ядерный рецептор к витамину D (VDR), который регулирует экспрессию генов, в т. ч. и генов провоспалительных цитокинов. Недостаточность витамина D₃ приводит к увеличению синтеза провоспалительных и деструктивных медиаторов (цитокинов) и, как следствие, увеличению воспаления и деструкции тканей.

Разделив исследуемых больных на две подгруппы по признаку «есть/нет рентгенологические признаки остео-

артроза» и рассчитав относительный риск по общепринятой методике (М.А. Подольная, Б.А. Кобринский, 2000), выявлено возрастание риска остеоартроза (RR – 1,49; $p = 0,03$) при концентрации 25(ОН)D₃ в крови менее 50 нмоль/л (рис. 4).

Таким образом, большинство больных в исследовании имели высокий 10-летний риск остеопоротических переломов, чаще подтвержденный Т-критерием, значение которого соответствовало остеопении или остеопорозу. Большая часть больных (59,2% среди всех обследованных) имела сочетание ОП с рентгенологическими симптомами ОА. А среди последних практически 80% имели концентрацию 25(ОН)D₃ в крови менее 50 нмоль/л.

Установлена взаимосвязь недостаточности 25-гидроксивитамина D₃ в крови с увеличением системной продукции ФНО-а, что, с одной стороны, усугубляет эндотелиальное повреждение и, способствует прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – при высокой концентрации ФНО-а ССЗ чаще сочетаются с СД 2 типа и/или дегенеративными заболеваниями костно-суставной системы, а максимальные концентрации ФНО отмечены у больных при полном сочетании компонентов коморбидности.

Ряд клинических исследований, проведенных в последние годы, демонстрируют клинически значимый эффект витамина D₃ при ОА.

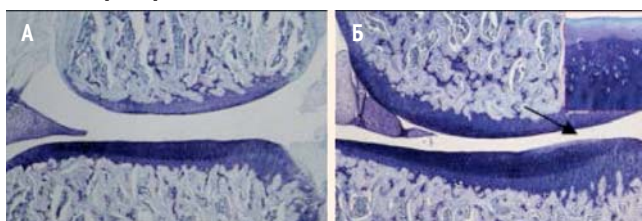
Суммируя полученные данные, можно выделить несколько принципиальных механизмов влияния витамина D на структуры суставов:

- Витамин D предотвращает эрозию суставного хряща путем регулирования оборота коллагена II через TGF- β 1 (рис. 5) [15].
- Улучшает состояние мышц и связок.
- Уменьшает жировую инфильтрацию тканей [16].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех больных с коморбидностью и/или хроническим болевым синдромом стоит оценивать статус витамина D₃.
2. Наиболее рационально определение 25-гидроксивитамина D₃ в крови, при концентрации менее 50 нмоль/л нарастание числа и тяжести заболеваний в коморбидности требует назначение колекальциферола (витамина D₃).

Рисунок 5. Экспериментальное исследование на лабораторных животных



- А – контроль: эрозивные изменения медиальной части хряща большеберцовой кости;
- Б – применение витамина D: менее выраженные эрозивные изменения хряща в той же области (адаптировано и согласовано с авторами [29])

DETRIMAX[®]

VITAMIN D₃



ДЕТРИМАКС Витамин D₃ - источник витамина D, который необходим для поддержания нормальной функции иммунной системы и здорового воспалительного ответа*

1000 ME витамина D в 1 таблетке

* EFSA Journal 2010; 8(2):1468

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

3. Поскольку нарастание недостаточности витамина D3 коррелирует с нарастанием ФНО-α (медиатора системного иммунного воспаления) – коррекция колекальциферола может быть профилактической стратегией прогрессирования коморбидности, включая хронический болевой синдром.
4. Витамин D необходим для того, чтобы способствовать профилактике падений и переломов.
5. Большинство людей не получают достаточного количества витамина D с пищей и в результате воздействия солнечного света. Почти каждый человек должен принимать витамин D как составную часть лечения наряду с эффективными рецептурными препаратами. Витамин D обладает хорошим профилем безопасности даже в высоких дозах.

Препараты нативного витамина D3 и его активные метаболиты относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных средств профилактики и лечения ОП. Побочными эффектами терапии витамином D являются: гиперкальциемия, повышение активности печеночных ферментов, уровней мочевины и креатинина, реже – зуд и сыпь, повышение артериального давления. При назначении этих средств необходим контроль содержания кальция, фосфора, креатинина, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной

на 50% дозы, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови.

В то же время, назначая витамин D, строго говоря, по показаниям, мы рассчитываем на плейотропизм клинического эффекта препарата, в полной степени отвечая современным тенденциям о роли витамина D в развитии социально значимых болезней – частых компонентов коморбидных состояний.

Особо следует подчеркнуть, что витамин D как жирорастворимое вещество способен депонироваться в адипоцитах. Соответственно, при назначении последнего больным с избыточной массой тела доза должна быть увеличена (минимум – 1500–2000 МЕ) – уровень рекомендации С.

Таким образом, конечной целью использования витамина D в комплексной терапии коморбидности и хронической боли можно считать достижение концентрации в сыворотке крови 25(OH)D на уровне 60–75 нмоль/л.

Следует обратить внимание на новый препарат витамина D3 в отечественной практике Детримакс витамин D3. Таблетированная форма колекальциферола, содержащая 1000 МЕ, соответствует наиболее частой суточной потребности в витамине D3 и может быть рекомендована в качестве базисной терапии хронической боли у коморбидных больных.

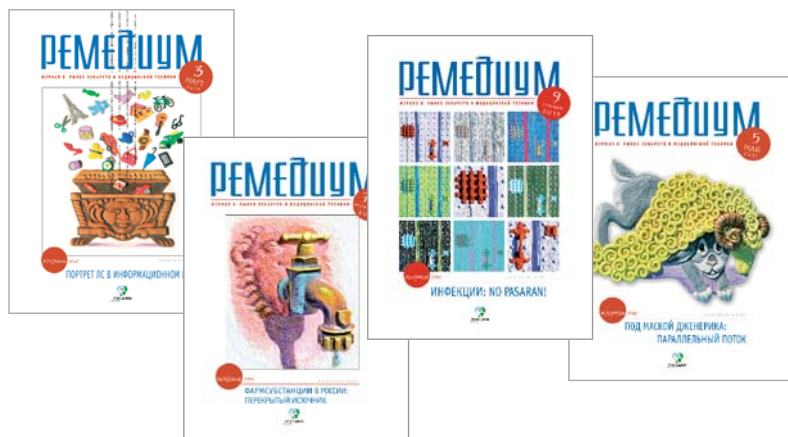


Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006, 10: 287–333.
2. Шамуилова ММ, Верткин АЛ, Наумов АВ и др. Стратификация риска и стратегические решения фармакотерапии остеоартроза в терапевтической практике. *Терапевт*, 2009, 12: 8–18. / Shamilova MM, Vertkin AL, Naumov AV, et al. Risk stratification and strategic decisions of pharmacotherapy of osteoarthritis in therapeutic practice. *Terapevt*, 2009, 12: 8–18.
3. GPI 2017 Global Report Findings (<https://www.gsk.com/media/3814/global-pain-index-2017-report.pdf>).
4. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Yang YH, Tsai WC, Tang WH, Sheu SH, Lai WT. Osteoarthritis is an independent risk factor for major adverse cardiovascular events-nationwide case-control studies. *European Heart Journal*, 2013 August 1, 34(Issue suppl 1): P5173.
5. Anderson PH, O'Loughlin PD, May BK, Morris HA. Modulation of CYP27B1 and CYP24 mRNA expression in bone is independent of circulating 1,25(OH)2D3 levels. *Bone*, 2005, 36: 654–662.
6. Nacamura K, Nashimoto M, Ocuda Y et al. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition*, 2002, 18: 415–416.
7. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: A global perspective of current status. *J Nutr*, 2005, 135: 310–6.
8. Торопцова Н.В. Эпидемиология, первичная профилактика и лечение постменопаузального остеопороза в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 44 с. / Toroptsova NV. Epidemiology, primary prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis in outpatient clinic settings: Abstract, Diss. of the MD. M., 2007. 44 p.
9. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*, 2004, 19: 270–8.
10. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997, 337: 670–6.
11. Trivedi DP, Doli R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ*, 2003, 326: 469.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA*, 2004, 291: 1999–2006.
13. Peifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 1113–8.
14. Rizzoli R et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current Medical Research & Opinion*, 2013, 29(4): 1–9.
15. Li S et al. Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF-β1 in ovariectomized rats. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017, 24(Issue 2): 345–353.
16. Rai V, Dietz NE, Dilisio MF, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic microswine. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18: 203.

ПОДПИСКА НА 2018 ГОД



**АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА**

**ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИЮ ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ
С ЛЮБОГО НОМЕРА, В Т. Ч. НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ**

Стоимость подписки на I полугодие 2018 г. — 6 360 руб.

Стоимость годовой подписки на 2018 г. — 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.

Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.

ТЕЛЕФОН: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.

E-MAIL: PODPISKA@REMEDIUМ.RU, WWW.REMEDIUМ.RU



**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ
В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ
РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:**

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У НАШИХ ПАРТНЕРОВ:

• Официальный дилер Ремедиум Приволжье,
Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В ПОДПИСНЫХ АГЕНТСТВАХ

• ООО «Информнаука»,
т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81
www.informnauka.com

• ООО «Руспресса»,
т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19

• ЗАО «МК-Периодика», т.: (495) 672-70-89

• ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах РФ),
т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru

• «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

ПОДПИСКА В БЕЛАРУСИ

• «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

ПОДПИСКА В КАЗАХСТАНЕ

• «Казпочта», www.kazpost.kz

• «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-18

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 1—12 (январь — декабрь) 2018 г.	комплект	1	12 000,00	12 000,00
Итого:					12 000,00
В том числе НДС					1090,91
Всего к оплате:					12 000,00



К оплате: двенадцать тысяч рублей 00 коп.

Руководитель предприятия _____ (Макарова Е. К.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225

О.А. ГУСЕВА, А.А. НЕЛАЕВА², д.м.н., профессор, Е.А. АЛЕКСАНДРОВА, к.м.н., Ю.В. ХАСАНОВА¹, к.м.н.¹ Тюменский государственный медицинский университет² Консультативно-диагностический центр «Эндос», Тюмень

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНА СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛАРГИН 300 ЕД/мл

В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ЭНДОКРИНОЛОГА

Сахарный диабет (СД) – тяжелое хроническое заболевание, распространенность которого во всем мире продолжает неуклонно расти. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Затраты бюджета на лечение пациентов, у которых развились осложнения диабета, значительно превосходят затраты на пациентов без осложнений. Оптимизировать контроль над экономическим бременем СД позволяют своевременная диагностика, а также эффективная и безопасная современная терапия, в т. ч. инсулинотерапия с применением инсулинов последнего поколения.

Ключевые слова: сахарный диабет, фармакотерапия, инсулинотерапия, гларгин 300 ЕД/мл.

O.A. GUSEVA, A.A. NELAeva², MD, Prof, E.A. ALEKSANDROVA, PhD in medicine, Yu.V. KHASANOVA¹, PhD in medicine

¹ Tyumen State Medical University

² Endos Diagnostic Center, Tyumen

Clinical experience in using long-acting human insulin Glargine 300 U/ml in the practice of an endocrinologist.

Diabetes mellitus (DM) is a severe chronic disease which prevalence continues to increase steadily worldwide. According to the latest data, the number of patients with DV worldwide has more than doubled over the past 10 years and by the end of 2015 reached 415 million people. The government expenditure on the treatment of patients who have developed diabetes complications significantly outweigh the expenditure on patients without complications. Timely diagnosis, efficient and safe modern therapy, including insulin therapy with the use of next generation insulin, make it possible to optimize control over the economic burden of DM.

Keywords: diabetes mellitus, pharmacotherapy, insulin therapy, glargine 300 U/ml.

Сахарный диабет (СД) – тяжелое хроническое заболевание, распространенность которого во всем мире продолжает неуклонно расти. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2024 г. СД будут страдать 642 млн человек. Это примерно 10 млн новых заболевших каждый год. На долю СД типа 2 (СД2) приходится от 85 до 90% всех выявляемых случаев заболевания, СД типа 1 (СД1) зарегистрирован у ≈ 10% пациентов. Только в России СД болеют более 10 млн человек. Столь стремительный рост заболеваемости СД послужил причиной принятия Резолюции ООН 61/225 от 20.12.2006 о сахарном диабете, а в 2011 г. – Политической декларации ООН, обращенной к национальным системам здравоохранения с призывом создавать многопрофильные стратегии в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, где особое внимание привлечено к проблеме СД как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения [5, 6].

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значительный рост распространенности СД. Данные о количестве людей с СД в России до последнего

времени были крайне ограничены в связи с отсутствием крупных эпидемиологических исследований, поскольку существующий регистр больных учитывает только диагностированные случаи. По данным Федерального регистра СД, в РФ на конец 2016 г. состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3% населения), из них 92% (4 млн) – с СД2, 6% (255 тыс.) – с СД1 и 2% (75 тыс.) – с другими типами СД. Увеличение распространенности СД2 обусловлено прежде всего резкими переменами в образе жизни современного человека (переедание, гиподинамия) и лежащими в их основе социально-экономическими процессами.

Благодаря крупнейшему в России эпидемиологическому исследованию NATION впервые получены объективные данные о реальной распространенности СД2 в РФ, которая составляет 5,4%, т. е. около 6 млн человек. Из них более половины не знают о своем заболевании, а следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск сосудистых осложнений, и около 40% находятся в стадии декомпенсации. Еще около 20% населения находятся в зоне риска, т. к. имеют предиабет. Клинические последствия заболевания, ведущие к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов, хорошо известны – это поздние сосудистые осложнения диабета. СД является

ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности, потери зрения у людей трудоспособного возраста и нетравматической ампутации нижних конечностей. Кроме того, СД1 и СД2 относятся к заболеваниям с высоким сердечно-сосудистым риском.

Лечение СД приводит к высоким экономическим издержкам. В мире на СД затрачивается порядка 12% общего бюджета здравоохранения. Затраты бюджета на лечение пациентов, у которых развились осложнения диабета, значительно превосходят затраты на лечение пациентов без осложнений. Ключевыми моментами, обеспечивающими контроль над экономическим бременем СД, продолжают оставаться своевременная диагностика, а также эффективная и безопасная терапия современными препаратами, включая последнее поколение инсулинов [12, 13].

Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития поздних осложнений заболевания требует оптимального лечения с достижением целевых метаболических показателей с момента дебюта СД. С учетом данных о связи между компенсацией углеводного обмена и частотой сосудистых осложнений, а также необходимости защиты β -клеток от воздействия проапоптотических стимулов использование инсулина при наличии показаний остается эффективным вариантом терапии СД2 и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым вариантом терапии СД1. Согласно российским и международным рекомендациям по терапии СД2, инсулин назначается пациентам со значительной недостаточностью β -клеток, выраженной глюкозотоксичностью и непереносимостью и снижением эффективности пероральной сахароснижающей терапии [8, 14]. Основная доказательная база рекомендаций основана на том, что своевременно начатая инсулинотерапия обычно позволяет нормализовать углеводный обмен и, что особенно важно, контролировать гликемию на протяжении длительного времени. Подобное своевременно начатое лечение при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) приводит к статистически значимому снижению частоты микрососудистых осложнений, а следовательно, обеспечивает длительную защиту органов-мишеней. При этом улучшается качество жизни и снижается вероятность макрососудистых осложнений [1–3].

Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for Study of Diabetes (EASD)), базальная инсулинотерапия признана терапией первой линии при недостаточном контроле СД2 в связи с более низким риском развития гипогликемий и увеличения массы тела. Необходимо подчеркнуть, что при рассмотрении эффективности, переносимости и затратности разных вариантов лечения СД инсулинотерапия признана не только самой мощной, но и более экономически выгодной терапией [16].

Давно сформулировано и хорошо известно ключевое правило успешной терапии базальным инсулином – титрация до цели. Однако это правило не всегда соблюдается – одним из самых важных факторов является страх развития гипогликемии в ответ на необходимое увеличение дозы базального инсулина. Сложности под-

бора дозы инсулинов часто связаны с наличием выраженных пиков фармакокинетического профиля препаратов или недостаточной длительностью действия, что в конечном итоге может приводить к гипогликемическим реакциям. Инициация инсулинотерапии может происходить путем расчета дозы в единицах (ЕД) на килограмм массы тела. С увеличением дозы вводимого подкожно инсулина увеличивается и объем инъекции. Это способствует вариативности абсорбции инсулина из подкожного депо и, как следствие, возникновению непредсказуемых колебаний гликемии, а также появлению чувства дискомфорта в месте инъекции.

Получение с помощью современных высокотехнологичных генно-инженерных методов аналогов человеческих инсулинов стало существенным достижением в возможности управления СД, т. к. снизило риски возникновения указанных осложнений инсулинотерапии за счет улучшенного профиля, наиболее приближенного к профилю действия эндогенного инсулина в здоровом организме. С появлением аналогов инсулина дополнительным важным свойством стала возможность однократного в течение суток введения базального инсулина, что, без сомнений, положительно повлияло на улучшение приверженности пациентов лечению [4, 15].

Туджео СолоСтар® содержит 300 ЕД инсулина гларгин в 1 мл объема в отличие от препарата Лантус® СолоСтар® (100 ЕД/мл). При этом одинаковое количество единиц действия инсулина содержится в 3 раза меньшем объеме вводимого препарата. Это приводит к уменьшению объема вводимого препарата и площади поверхности подкожного депо. После подкожной инъекции кислотная составляющая препарата нейтрализуется, что приводит к образованию депо из микропреципитата, из которого в свою очередь происходит постепенное высвобождение инсулина гларгин. Уменьшение площади поверхности подкожного депо обеспечивает более медленное высвобождение молекул препарата из преципитата гларгина 300 ЕД/мл по сравнению с таковым преципитата гларгина 100 ЕД/мл, поскольку скорость высвобождения пропорциональна площади поверхности депо. В результате этого применение гларгина 300 ЕД/мл сопровождается более постепенным высвобождением инсулина и, соответственно, более равномерным и длительным периодом активности. Эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с таковыми инсулина гларгин 100 ЕД/мл были представлены в исследовании EDITION, фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с СД1 – в исследованиях R.H. Becker et al. [7, 9].

В клинической практике препарат продемонстрировал эффективность в отношении гликемического контроля по результатам оценки HbA1c и глюкозы крови натощак, возможность гибкого графика введения Туджео (в интервале ± 3 ч от обычного времени введения) по сравнению с фиксированным (в одно и то же время) [9].

Больная А., 58 лет, домохозяйка.

Клинический диагноз: СД2, индивидуальный целевой показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) <7%.

Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. ИБС. Стенокардия напряжения, ФК II. ХСН I. ФК II. Артериальная гипертензия II стадии, 3 степени, риск 4. Дислипидемия. Ожирение I степени (ВОЗ, 1997). Хронический гастрит, вне обострения. Стеатоз печени. Одноузловой нетоксический зуб. Начальная осложненная катаракта, ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу обоих глаз.

Жалобы: постоянная сухость во рту, жажда, общая слабость, утомляемость, подъемы сахара до 18,0 ммоль/л, чувство тяжести в ногах.

Анамнез заболевания: страдает СД2 с 52 лет (6 лет). Получает лечение: таблетки метформин 2000 мг/сут, таблетки глибенкламид 10,5 мг/сут; таблетки аторвастатин 10 мг/сут, таблетки лозартан 100 мг/сут.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. ИМТ = 31,17 кг/м². ОТ/ОБ – 0,92. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Пульс – 78 в минуту, артериальное давление (АД) – 117/90 мм рт. ст.

Результаты лабораторного исследования: клинический анализ крови – без патологии. Клинический анализ мочи – глюкозурия. Биохимический анализ крови: гликемия – 10,2 ммоль/л; креатинин – 85 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 65 мл/мин/1,73 м²; холестерин – 5,3 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 19 Е/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 27 Е/л; общий билирубин – 10,5 мкмоль/л; триглицериды (ТГ) – 4,6 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,12 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 2,09 ммоль/л; коэффициент атерогенности – 3,7; гликемия через 2 ч после завтрака – 11,4 ммоль/л; гликированный гемоглобин (HbA1c) – 10,9%. Микроальбуминурия (МАУ) – 13,8 мг/сут.

С учетом стажа заболевания, длительной декомпенсации на субмаксимальных дозах таблетированных сахароснижающих препаратов, прогрессирования сосудистых осложнений, стратификации лечебной тактики согласно клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» пациентке был рекомендован перевод на комбинированную схему лечения с инсулином – продолжить прием таблеток метформин 2000 мг/сут, таблеток глиме-пирид 1 мг/сут (начальная суточная доза при переводе с другого перорального гипогликемического препарата), инсулин гларгин 300 ЕД/мл был назначен в дозе 16 ЕД 1 р/сут с последующей индивидуальной коррекцией дозы (рекомендованная начальная доза составляет 0,2 ЕД/кг массы тела) [10, 11]. Также было рекомендовано увеличить дозу статинов до 20 мг/сут (аторвастатин), гипотензивная терапия – в прежнем объеме. Эффективность и безопасность препарата инсулин гларгин 300 ЕД/мл оценивались при инициации, интенсификации терапии и на фоне сахароснижающих препаратов. Целями терапии являлись снижение уровня глюкозы крови натощак до целевых значений (<7,0 ммоль/л), снижение уровня гликированного гемоглобина. Последующее 6-месячное наблюдение показало стабильность достигнутых целей контроля гликемии при применении гларгина 300 ЕД/мл.

Перевод на инсулинотерапию осуществлялся в условиях специализированного дневного стационара (эндокринологического профиля). Приоритетные направления работы дневного стационара – оказание помощи больным СД, коррекция углеводного обмена, интенсификация терапии, перевод на инсулинотерапию, раннее выявление и проведение первичной и вторичной профилактики сосудистых осложнений. Эффективность лечения повышалась с использованием амбулаторного варианта обучения в школе для больных СД2. Основа лечения – изменение образа жизни, рациональное питание, повышение физической активности, обучение навыкам самоконтроля СД, включая мониторинг концентрации глюкозы в крови. В школе для пациентов с СД пациентка была обучена правильной технике проведения подкожных инъекций, умению купировать гипогликемии и гипергликемии, а также быть настороженной в отношении возможности их развития, умению их заподозрить и распознать. Основные вторичные цели терапии: оценить следующие показатели:

- динамика уровня глюкозы плазмы (натощак и в ночное время);
- мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c от исходного уровня с течением времени (осуществлялся каждые 3 мес.), оценивался темп снижения уровня HbA1c;
- достижение целевых значений HbA1c < 7% (стратификация лечебной тактики осуществлялась в зависимости от исходного уровня HbA1c);
- частота возникновения гипогликемий (проявляющихся симптомами в дневное и ночное время, бессимптомных и тяжелых);
- суточная доза инсулина, изменение массы тела от исходного уровня;
- динамика гликемических профилей из 8 точек;
- общая безопасность;
- исход, относящийся к пациенту (удовлетворенность лечением).

На фоне терапии произошли следующие изменения: на 5-й день терапии показатели гликемии натощак снизились с 10,2 до 8,6 ммоль/л, гликемический профиль в течение суток стал более ровным, без выраженных подъемов. Гипогликемий не было. Последовала титрация дозы инсулина гларгин 300 ЕД/мл (увеличение на 2 ЕД с шагом в 4 сут). Повышение дозы глимепирида осуществлялось поэтапно, в соответствии с рекомендациями, под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови (с интервалами в 1–2 нед.) до 2 мг/сут, 3 мг/сут, 4 мг/сут. В дальнейшем при контроле гликемии коррекция дозы инсулина гларгин 300 ЕД/мл привела к ее снижению.

Результаты лабораторного исследования через 12 нед. лечения: клинический анализ крови и мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: гликемия – 7,2 ммоль/л; креатинин – 69 мкмоль/л; СКФ – 79 мл/мин/1,73 м²; холестерин – 4,5 ммоль/л; АСТ – 18 Е/л; АЛТ – 22 Е/л; общий билирубин – 9,5 мкмоль/л; ТГ – 1,6 ммоль/л; ЛПВП – 1,2 ммоль/л; ЛПНП – 1,8 ммоль/л; гликемия через 2 ч после завтрака – 9,4 ммоль/л; HbA1c – 8,7%. МАУ – 10,0 мг/сут.

Объективный статус через 12 нед. лечения: состояние удовлетворительное. ИМТ = 31,1 кг/м². ОТ/ОБ – 0,91. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Пульс – 74 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/78 мм рт. ст.

Результаты лабораторного исследования через 24 нед. лечения: клинический анализ крови и мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: гликемия – 6,2 ммоль/л; креатинин – 66 мкмоль/л; СКФ – 76 мл/мин/1,73 м²; холестерин – 4,5 ммоль/л; АсТ – 18 Е/л; АлТ – 22 Е/л; общий билирубин – 9,5 мкмоль/л; ТГ – 1,6 ммоль/л; ЛПВП – 1,2 ммоль/л; ЛПНП – 1,8 ммоль/л; гликемия через 2 ч после завтрака – 8,4 ммоль/л; HbA1c – 7,1%. МАУ – 12,0 мг/сут.

Объективный статус через 12 нед. лечения: состояние удовлетворительное. ИМТ = 31,1 кг/м². ОТ/ОБ – 0,91. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Пульс – 77 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст.

Пациентке была рекомендована в последующем схема лечения: таблетки глимепирид 4 мг/сут, инсулин гларгин 300 ЕД/мл 16 ЕД/сут, метформин 2000 мг/сут, статины 20 мг/сут, гипотензивная терапия – в прежнем объеме.

Как на этапе инициации инсулинотерапии и ее интенсификации, так и в поддерживающий период до 6 мес. пациентка не отмечала дневных или ночных гипоглике-

мий. Влияние на массу тела было незначительным, составив менее 0,6 кг. Лечебный прогресс нашел отражение в показателе HbA1c, который снизился сначала до 8,7%, достигнув промежуточной цели (более резкое снижение было бы опасным), а затем до 7,1%.

Выводы: применение нового базального инсулина гларгин 300 ЕД/мл с длительным и плавным профилем действия в условиях реальной клинической практики доказало свою эффективность и низкий риск гипогликемических осложнений, что открывает широкие возможности для современного лечения пациентов с СД. Таким образом, анализ собственного опыта использования инсулина гларгин 300 ЕД/мл убедил нас в том, что перед началом терапии очень важно совместно с пациентом определить индивидуальные цели лечения и критерии эффективности нового препарата, обучить пациента, обсудить с ним технику инъекций с осмотром. Это очень важно в терапии: минимизирует риск гипогликемий и помогает адекватно оценить динамику лечения. Обязательно следует вовлекать пациентов в процесс лечения, ведь во многом успех терапии зависит от самого пациента, уровня его грамотности, приверженности лечению.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 254-287. /Ametov AS. Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions. M.: Geotar-Media, 2011: 254-287.
- Анциферов М.Б. Инновационный комбинированный препарат Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин) в лечении сахарного диабета 2 типа. *Фарматека*, 2009, 17: 30-35. /Antsiferov MB. Innovative Combined Drug Galvumet (Vildagliptin/Metformin hydrochloride) for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacy*, 2009, 17: 30-35.
- Аметов А.С., Черникова Н.А., Анциферов М.Б. Базальная инсулинотерапия: опыт клинической практики. *Фарматека*, 2013, 16: 37-41. /Ametov AS, Chernikova NA, Antsiferov MB. Basal Insulin Therapy: Experience in Clinical Practice. *Farmateka*, 2013, 16: 37-41.
- Кураева Т.Л. Аналоги инсулина в достижении компенсации и улучшении качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*, 2010, 3: 147-152. /Kurayeva TL. Insulin analogues in achieving the compensation and improving the quality of life of children and adolescents with type 1 diabetes. *Sakharny Diabet*, 2010, 3: 147-152.
- Никонова Т.В. Конгресс ADA 2015 г. в Бостоне (США) – обзор основных тем. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 110-113. /Nikonova TV. The 2015 ADA Congress in Boston (USA): overview of the main topics. *Sakharny Diabet*, 2015, 18(3): 110-113.
- Аметов А.С., Черникова Н.А. Новые возможности современной базальной инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2: от результатов клинических исследований к реальной практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 3: 1-7. /Ametov AS, Chernikova NA. New potential of modern basal insulin therapy for the treatment of patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes: translating clinical trials into actual practice. M.: GEOTAR-MEDIA, 2016. 3: 1-7.
- Анциферов М.Б. Клиническая характеристика и практические аспекты применения нового базального аналога инсулина гларгин 300 ЕД/мл Туджео Солостар. *Фарматека*, 2016, 16: 1-5. /Antsiferov MB. Clinical characteristics and practical aspects of the use of a new basal insulin analogue glargine 300 U/ml Toujeo; SoloStar. *Farmateka*, 2016, 16: 1-5.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 8-е. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 2017: 1-112. /Algorithms for specialized medical care in diabetes mellitus. 8th Issue. Edited by Dedova II, Shestakova MV, Mayorova AYU. 2017: 1-112.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео Солостар. РУ ЛП-003653 от 30.05.2017. /Patient Information Leaflet for Medicinal Products for Human Use Toujeo Solostar. RU LP-003653, dated May 30, 2017.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения глимепирид. П N015530/01-131216. /Patient Information Leaflet for Medicinal Products for Human Use Glimepiride. P N015530 / 01-131216.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения метформин. /Patient Information Leaflet for Medicinal Products for Human Use Metformin.
- Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Экономический прогноз применения нового аналога инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа. *Качественная клиническая практика*, 2016, 2: 5-13. /Belousov DYU, Afanas'yeva EV. Evaluation of the cost-effectiveness of a new insulin analogue of glargine in type 2 diabetes mellitus. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2016, 2: 5-13.
- Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной практики. *Качественная клиническая практика*, 2012, 2: 22-32. /Belousov DYU, Zyryanov SK. Clinical and economic analysis of basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus under real-life conditions. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2012, 2: 22-32.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и соавт. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2011, 1: 95-105. /Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS et al. Consensus of the Council of Experts of the Russian Association of Endocrinologists on the initiation and intensification of sugar suppressing therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharny Diabet*, 2011, 1: 95-105.
- Глинкина И.В. LOTUS2: Наблюдательное исследование эффективности и безопасности терапии инсулином гларгин (лантус) в повседневной клинической практике пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевого гликемического контроля на терапии инсулином детемир. *Проблемы эндокринологии*, 2013, 59: 25-31. /Glinkina IV. LOTUS2: Observational study of the efficacy and safety of insulin glargine (luntus) therapy in the daily clinical practice of patients with type 2 diabetes who have not reached the target glycemic control on detemir insulin therapy. *Problemy Endokrinologii*, 2013, 59: 25-31.
- Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В. и соавт. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*, 2016, 1: 30-43. /Dedov II, Omelyanovskiy VV, Shestakova MV et al. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Sakharny Diabet*, 2016, 1: 30-43.

ОЖИРЕНИЕ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РИСКОВ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это распространенное хроническое заболевание печени, основным признаком которого является накопление жира в гепатоцитах, не связанное со злоупотреблением алкоголем. НАЖБП ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и различными метаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, что отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных ожирением. В данной статье изложены основные причины заболевания, его патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, лираглутид.

K.A. KOMSHILOVA, PhD in medicine, E.A. TROSHINA, Corr. Member of RAS, MD, Prof.
National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
**OBSESITY AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
PERSONALIZED APPROACHES TO METABOLIC RISKS CORRECTION**

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) – a common chronic disease of the liver, the main feature of which is the accumulation of fat in hepatocytes, is not related to alcohol abuse. NAFLD is associated with obesity, especially abdominal, metabolic syndrome and various metabolic markers of risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes, which affects the incidence, prognosis and life expectancy of patients with obesity. This lecture describes the main causes of the disease, its pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment.

Keywords: obesity, nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, liraglutide.

В связи с ростом распространенности среди населения ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний проблема диагностики и лечения НАЖБП приобретает все большую значимость. Современное клиническое значение НАЖБП определяется ее ролью раннего маркера глубоких нарушений липидного и углеводного обмена, развивающихся у больных с ожирением и метаболическим синдромом.

Как свидетельствуют данные исследований, НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, метаболическим синдромом и различными метаболическими маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД2), что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных ожирением [12, 14].

НАЖБП – это распространенное хроническое заболевание печени, сопровождающееся накоплением жира в гепатоцитах, не связанным со злоупотреблением алкоголем (менее 40 г абсолютного этанола в день для мужчин и 20 г для женщин (ВОЗ)). НАЖБП представляет собой комплекс патологических изменений: от стеатоза до прогрессирующего воспаления – неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), с возможным формированием в исходе цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 7].

Основные клинко-морфологические формы НАЖБП:

- Стеатоз,
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ),
- цирроз печени.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Согласно популяционным исследованиям, стеатоз печени имеется у 20–33% жителей, у 3% – НАСГ. По данным клинко-эпидемиологического исследования DIREG_L_01903, проведенного в РФ (2007 г., 30 754 человека), НАЖБП выявлена у 27% обследованных, из которых стеатоз имели 80,3%, НАСГ – 16,8%, цирроз – 2,9%. При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 100% (при морбидном ожирении), НАСГ – 18,5–26%, цирроза печени – 9–10% [12, 14].

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, однако потенциально опасная стадия – неалкогольный стеатогепатит во многих случаях остается своевременно нераспознанной и при отсутствии своевременного лечения может прогрессировать и приводить к развитию цирроза печени и фатальным последствиям.

Результаты исследований, охватывающие 10-летний период наблюдения пациентов с НАСГ, свидетельствуют о прогрессировании фиброза печени и развитии цирроза за этот промежуток времени у 20–40%. Многие исследователи рассматривают неалкогольный стеатогепатит в качестве вероятной причины развития криптогенных циррозов печени неясной этиологии: по данным исследований, в 60–80% случаев криптогенный цирроз формируется в исходе НАСГ [12].

Согласно результатам исследований риск возникновения патологии сердечно-сосудистой системы в течение 10 лет достоверно выше у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности намного выше, чем в общей популяции, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений [8].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАЖБП

Среди множества факторов и механизмов, которые могут способствовать развитию стеатоза печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза, а затем и цирроза печени, большинство исследователей в первую очередь выделяют значимость инсулинорезистентности (ИР), гипертриглицеридемии и висцерального ожирения [7, 14].

Патогенез НАЖБП многофакторный и включает большое количество патогенетических механизмов, ассоциированных с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью: накопление избыточного количества триглицеридов в гепатоцитах, повышение синтеза эндогенных жирных кислот, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление, изменение секреции адипоцитокинов, в особенности адипонектина, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [7, 14]. Следует отметить, что инсулинорезистентность рассматривается как самостоятельный фактор, который способен определить развитие и прогрессирование НАЖБП. Имеется множество исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи НАЖБП с инсулинорезистентностью печени, жировой и мышечной ткани.

Важную роль в развитии НАЖБП играет нарушение секреции адипоцитокинов. При ожирении секретируемые жировой тканью, преимущественно в избытке, адипоцитокины и медиаторы воспаления (лептин, фактор некроза опухолей альфа, адипонектин, интерлейкины-6, -8 и др.) могут способствовать развитию ИР, а также оказывать самостоятельное влияние на процессы ангиогенеза и атерогенеза. Имеется немало исследований, свидетельствующих о протективной роли адипонектина в отношении развития стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирования. У пациентов с НАЖБП и ожирением уровень адипонектина значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП, и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени [7, 14].

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, такие как трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF).

В исследованиях показано, что изменение регуляции рецепторов экспрессии генов, участвующих в метаболизме глюкозы, липидов, воспалении и развитии фиброза (например, MiRNA-10b, PNPLA3, ENPP1/PC-1), а также белков, участвующих в обмене липидов и реакциях оксидативного стресса (циклооксигеназы COX2), также может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения и СД [7, 14].

У абсолютного большинства больных с НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как дислипидемия, гипертриглицеридемия, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, являющиеся факторами риска развития ССЗ и СД2

В последние годы активно обсуждается возможная роль микрофлоры (микробиоты) пищеварительного тракта в развитии НАСГ, что подтверждается данными исследований [7]. Увеличение числа нормальной микрофлоры и/или появление патогенной флоры в тонкой кишке могут привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста и эндотоксемии. Высокие концентрации эндотоксинов способствуют нарушению проницаемости кишечного барьера, повышенной продукции этанола и развитию оксидативного стресса в печени – ключевого механизма неалкогольного стеатогепатита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАЖБП

НАЖБП, как правило, характеризуется бессимптомным течением, и наиболее часто заболевание выявляется случайно. Большинство пациентов (48–100%) не предъявляют жалоб, или их жалобы неспецифичны: слабость, утомляемость, дискомфорт и тяжесть в правой подреберной области. По мере прогрессирования заболевания уже на стадии цирроза печени появляются симптомы, свидетельствующие о развитии печеночной недостаточности и портальной гипертензии. У 50–75% пациентов с НАЖБП можно выявить гепатомегалию при пальпации печени. Следует отметить, что симптомы НАЖБП не коррелируют с ее клиническими формами [1].

ДИАГНОСТИКА НАЖБП

Для диагностики заболевания в первую очередь необходимо исключить злоупотребление алкоголем, прием лекарственных препаратов, вирусные и аутоиммунные гепатиты.

Безопасным количеством алкоголя в сутки считается менее 40 г абсолютного этанола в день для мужчин и 20

г для женщин (ВОЗ) или менее 21 порции (1 порция = 10 г этанола) в неделю у мужчин и 14 порций у женщин (рекомендации Американской ассоциации по изучению болезней печени, AASLD, 2012 г.) [1, 6].

Лабораторная диагностика НАЖБП

Исследование печеночных трансаминаз

При исследовании печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТП) следует обратить внимание, что нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некротически-воспалительных и фиброзных изменений в печени. По данным исследований, повышение уровней АЛТ, АСТ отмечается лишь у 20% пациентов со стеатозом печени и 70% – с НАСГ. Вероятность НАСГ выше при уровнях АЛТ, АСТ > 2–2,5 нормы. При НАСГ чаще уровень АЛТ > АСТ, а преобладание уровня АСТ, в сочетании с выраженным ожирением, может свидетельствовать о наличии тяжелого фиброза и цирроза печени. У 30% обследованных с НАЖБП отмечается повышение ГГТП.

Исследование показателей липидного и углеводного обмена

Также необходимо исследование параметров липидного и углеводного обмена как составляющих метаболического синдрома. У абсолютного большинства больных с НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как дислипидемия, гипертриглицеридемия, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, являющиеся факторами риска развития ССЗ и СД2. Данные нарушения, как правило, носят сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования заболевания.

Инструментальная диагностика НАЖБП

К визуальным методам диагностики НАЖБП относят ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию печени [1, 14].

Ультразвуковое исследование печени у больных с НАЖБП является скрининговым методом диагностики стеатоза печени. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования составляет 60–94 и 88–95% соответственно и снижается по мере увеличения ИМТ и степени стеатоза до 49 и 75%. Компьютерная томография печени позволяет лишь косвенно оценить стадию НАЖБП. Количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации в печени позволяет магнитно-резонансная томография МРТ с контрастированием. К неинвазивному методу диагностики НАЖБП относят эластографию (фиброскан), с помощью которой определяется плотность (фиброз) печени с помощью упругих волн, однако данный метод не информативен при ИМТ более 30, то есть при ожирении, и не позволяет диагностировать стеатоз и стеатогепатит.

Таким образом, все визуальные методы диагностики НАЖБП обладают определенной диагностической информативностью в качественном определении стеатоза печени, однако ни один из этих методов не позволяет точно определить форму заболевания, выявить стеатогепатит и оценить стадию фиброза.

Морфологическая диагностика НАЖБП

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени, позволяющая объективно диагностировать форму НАЖБП, оценить степень активности НАСГ, стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания, а также исключить другие заболевания печени. По данным исследований, практическая значимость диагностики до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов составляет всего 50%. Биопсия печени сопровождается относительно малым риском развития осложнений (0,06–0,32%) и проводится в амбулаторных условиях.

Всегда ли необходима биопсия печени для подтверждения НАСГ? Биопсия проводится при необходимости уточнения диагноза НАЖБП в неясных случаях, пациентам с повышенным риском трансформации стеатоза в НАСГ и прогрессирующий фиброз печени, при наличии неинвазивных критериев выраженного фиброза по данным эластографии, при стойком повышении уровней печеночных трансаминаз, а также отсутствии положительной динамики АЛТ, АСТ и ГГТП при адекватном снижении массы тела [7, 8, 10].

Комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП проводится по шкале NAS (NAFLD activity score), включающей оценку выраженности стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов; шкале оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) и шкале SAF (полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП) [8–10].

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

В связи с высокой распространенностью ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений особую актуальность в настоящее время приобретают вопросы лечения НАЖБП. В настоящее время не разработано строгих алгоритмов лечения пациентов с НАЖБП. Терапия НАЖБП должна быть направлена на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, снижение массы тела и коррекцию ассоциированных метаболических нарушений.

Несмотря на многочисленные клинические исследования, в настоящее время специфической терапии НАЖБП нет.

Поскольку ожирение, особенно висцеральное, является наиболее значимым фактором, способствующим развитию НАЖБП и ассоциированных с ней метаболических нарушений, являющихся факторами риска развития ССЗ и СД2, в первую очередь терапевтические мероприятия должны быть направлены на снижение массы тела. По данным большинства исследований, даже умеренное снижение массы тела на 5–10% от исходной уже оказывает благоприятное воздействие на большинство метаболических нарушений и способствует уменьшению стеатоза и активности НАСГ [2, 6, 8].

Поскольку основной причиной ожирения является избыточная калорийность пищи в совокупности с малоподвижным образом жизни, основу лечения пациентов с

ожирением и НАЖБП составляет модификация образа жизни, основанная на коррекции питания и расширении объема аэробных физических нагрузок: сбалансированном антиатерогенном питании с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийном (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–600 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийном на этапе его поддержания, – и обязательное увеличение физической активности: ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например, ходьба 30–40 мин в день или 150–200 мин в неделю. По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значимо улучшаются показатели биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП. Постепенное уменьшение массы тела (на 0,5–1 кг в неделю) сопровождается положительной динамикой метаболических показателей и морфологической картины печени. Однако при быстром снижении массы тела может наблюдаться ухудшение гистологических изменений, характерных для НАЖБП, поэтому важным является постепенное снижение массы тела [2, 6, 8].

Однако не всем пациентам удастся изменить сложившиеся годами привычки в питании, образе жизни и достичь положительных результатов лечения. В таком случае для повышения эффективности терапии ожирения используется фармакотерапия, которая позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела.

При наличии висцерального ожирения медикаментозная терапия может быть назначена уже при ИМТ ≥ 27 . Важно отметить, что фармакотерапия ожирения не используется в качестве монотерапии, а эффективна лишь в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни.

Основными задачами фармакотерапии являются достижение клинически значимого снижения массы тела (более 10% от исходной массы тела); компенсация имеющихся метаболических нарушений; улучшение переносимости лечения; повышение приверженности больных лечению; предотвращение рецидивов заболевания.

Исходя из возложенных на них задач, препараты для лечения ожирения должны иметь открытый механизм действия, значимо снижать массу тела, положительно влиять на метаболические нарушения, сопутствующие ожирению (дислипидемию, СД2, ССЗ и т.д.), иметь преходящие побочные эффекты, не вызывать зависимости и быть эффективными и безопасными при длительном применении.

В настоящее время в России зарегистрирован новый препарат для лечения пациентов с ожирением лираглутид 3,0 мг, являющийся аналогом человеческого глюкагоноподобного пептида-1. Учитывая его значимый эффект в отношении снижения массы тела и снижения метаболических рисков, перспективным представляется его применение у пациентов с ожирением и НАЖБП.

Лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма

Saccharomyces cerevisiae, имеющий 97% гомологичности аминокислотной последовательности эндогенному человеческому ГПП-1. ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. В исследованиях на животных введение лираглутида приводило к его захвату в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1Р усиливал сигналы о насыщении и ослаблял сигналы о голоде, тем самым приводя к уменьшению массы тела. Фармакокинетические свойства препарата позволяют его применять 1 раз в день.

Лираглутид уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани за счет уменьшения потребления пищи и регуляции аппетита с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи.

По данным исследований, при сочетании физических нагрузок с рациональным питанием наиболее значимо улучшаются показатели биохимических показателей и гистологических изменений при НАЖБП

Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка.

Результаты проведенных в мире долгосрочных клинических исследований подтверждают не только значимую эффективность лираглутида 3,0 мг/сут в отношении снижения массы тела у пациентов с ожирением, но и его положительное влияние на метаболические показатели, в том числе снижение активности сывороточных трансаминаз, а также уменьшение степени стеатоза печени, что тесно было ассоциировано с уменьшением массы абдоминально-висцерального жира [3–5].

Согласно данным литературы, терапия лираглутидом 3,0 мг/сут в комбинации с модификацией образа жизни является эффективной для лечения и коррекции ассоциированных с ожирением кардиометаболических нарушений, поскольку способствует более эффективному снижению массы тела и жировой ткани в организме и, кроме того, приводит к улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Лечение, включающее прием лираглутида 3,0 мг/сут в комбинации с мероприятиями по модификации образа жизни, является хорошо переносимым, безопасным, эффективным в отношении воздействия на ключевые патофизиологические основы ожирения – абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность, что в совокупности способствует снижению общего кардиометаболического риска и улучшению качества и прогноза жизни у данной категории пациентов.

Данные исследований также демонстрируют эффективность терапии орлистатом у пациентов с ожирением и НАЖБП в отношении не только снижения массы тела и положительного влияния на показатели липидного и углеводного обменов, но и уменьшения стеатоза печени и уровней трансаминаз, липидов и глюкозы.

Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении риска развития СД2 и его осложнений, в связи с чем терапия метформином возможна с целью коррекции нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением и НАЖБП

Учитывая тот факт, что ключевым механизмом в развитии НАЖБП и ее осложнений при висцеральном ожирении является инсулинорезистентность, обосновано применение фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину, – инсулиносенситайзеров. Наиболее изученным из этих препаратов является метформин. Данные некоторых зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о положительном влиянии метформина на течение НАЖБП [13, 14]. Метформин не только напрямую воздействует на ИР, но и обладает целым рядом благоприятных метаболических эффектов.

Влияние метформина на гистологическую картину печени, по данным литературы, неоднозначно. Некоторые исследования показали, что на фоне лечения метформином у больных НАЖБП уменьшается выраженность стеатоза, воспаления и, по некоторым данным, фиброза печени. Согласно результатам метаанализа, проведенного G. Vernon и соавт., метформин не оказывает существенного эффекта на гистологическую картину в печени и не реко-

мендуется в качестве специфической гепатотропной терапии у взрослых пациентов с НАСГ [16]. По данным последних исследований, терапия метформином снижает инсулинорезистентность и уровень трансаминаз, но не оказывает существенного влияния на улучшение гистологической картины в печени и в связи с этим не рекомендована для лечения НАЖБП [6, 8]. Таким образом, использование метформина для лечения НАСГ в настоящее время рассматривается в качестве экспериментального.

Улучшение углеводного обмена у пациентов с НАЖБП является крайне важным компонентом в комплексном лечении данной категории больных, поскольку имеет превентивное значение в отношении риска развития СД2 и его осложнений, в связи с чем терапия метформином возможна с целью коррекции нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением и НАЖБП.

В комплексной терапии НАЖБП могут использоваться препараты с антиоксидантной активностью и гепатопротекторы, которые обладают противовоспалительным, антиоксидантным, антиапоптотическим и антифибротическим эффектами (эссенциальные фосфолипиды, беталин, витамин Е, урсодезоксихолевая кислота). Особое место в данной терапии отводится витамину Е. По данным рекомендаций, витамин Е в суточной дозе 800 МЕ/сут значительно уменьшает гистологические явления НАСГ и может рекомендоваться при подтвержденном НАСГ у пациентов без СД [6, 8].

В заключение хотелось бы отметить, что НАЖБП является довольно распространенной патологией, особенно среди лиц, страдающих ожирением, патогенетически ассоциирована с инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями, что увеличивает риск смертности из-за осложнений, преимущественно кардиоваскулярных, и отражается на качестве жизни пациентов.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Буверов А.О. Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей. Издательство «МИА», 2013. С. 144. / Bueverov AO. Chronic liver disease. A mini guide for practitioners. MIA Publishing House, 2013. p. 144.
- Adams L, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate medical Journal*, 2006, 82: 315–22.
- Armstrong MJ, Hull D, Guo K. et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2016 Feb 21, 64(2):399–408. Epub 2015 Sep 21.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R. et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2016, 387(10019): 679–90.
- Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrond B, Gough SC. et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(2): 234–42.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 811–26.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 2010, 103(2): 71–83.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 2016, 64: 1388–1402. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- Targher G, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1341–50.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005 Jun, 41(6): 1313–21.
- Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut microbiota: association with NAFLD and metabolic disturbances. *BMJ*, 2015, 2015: Article ID 979515.
- Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(4): 339–50.
- Marchesini G, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet*, 2001, 358(9285): 893–4.
- Musso G, Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*, 2010, 11(6): 430–45.
- Nair S, Diehl A, Wiseman M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20: 23–8.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34: 274–285.

ВСЕМ ЛИ ЛИЦАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НЕОБХОДИМ САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ?

Специалисты полагают, что самоконтроль гликемии позволяет предотвратить эпизоды гипогликемии, адаптировать дозы лекарственных препаратов и уровень физической активности, а также обеспечить профилактику острых и поздних осложнений диабета. Однако до сих пор существуют разногласия о необходимости и частоте самоконтроля гликемии у лиц с сахарным диабетом 2-го типа, находящихся на таблетированной и комбинированной схемах сахароснижающей терапии. А развитие высокотехнологичных способов контроля гликемии у людей с сахарным диабетом 1-го типа делает сомнительной перспективу использования традиционных способов самоконтроля. Отношение пациентов к самоконтролю гликемии по-прежнему остается противоречивым.

Ключевые слова: самоконтроль гликемии, сахарный диабет, глюкометр.

A.S. POGORELOVA, PhD in medicine, University Clinical Hospital No.2 of Sechenov Moscow State Medical University
DO ALL PATIENTS WITH DIABETES REQUIRE MONITORING OF GLYCEMIA?

Experts believe that self-monitoring of glycemia can prevent episodes of hypoglycemia, adapt the dose of drugs and the level of physical activity, and ensure the prevention of acute and late complications of diabetes. However, there is still disagreement over the need for and frequency of self-monitoring of glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus on tableted and combination hypoglycemic therapy regimens. And the development of high-tech methods for managing glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus makes the prospects for using conventional self-monitoring methods dubious. The attitude of patients towards self-monitoring of glycemia remains controversial.

Keywords: self-monitoring of glycemia, diabetes mellitus, glucometer.

ВВЕДЕНИЕ

Считается, что самоконтроль гликемии позволяет достичь оптимального уровня гликемии, необходимого в управлении диабетом [12]. Тогда как при 1-м типе сахарного диабета (СД) самоконтроль гликемии является краеугольным камнем лечения, эффективность данного метода при СД 2-го типа до сих пор – предмет для разногласий среди диабетологов. Результаты некоторых исследований свидетельствуют об улучшении гликемического контроля при осуществлении самоконтроля лицами с СД 2-го типа [3, 4]. Однако, по мнению ряда других экспертов, вопрос о необходимости проведения самоконтроля гликемии у людей с СД 2-го типа, не находящихся на инсулинотерапии, дискуссионный [9, 12].

Несмотря на существующие разногласия, самоконтроль гликемии широко используется в клинической практике вне зависимости от вида лечения [6]. Специалисты полагают, что самоконтроль гликемии позволяет предотвратить эпизоды гипогликемии, адаптировать дозы лекарственных препаратов и уровень физической активности, а также обеспечить профилактику острых и поздних осложнений диабета [1, 17].

Одинаково ли необходим самоконтроль гликемии при 1-м и 2-м типах СД, различных схемах лечения и среди разных категорий пациентов? Представленные далее результаты авторитетных исследований позволят осветить данный вопрос.

САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА СХЕМУ ТЕРАПИИ

Рассматривая различия в интерпретации результатов самоконтроля пациентами, находящимися на инсулинотерапии и нет, следует отметить нерегулярность в измерениях между этими группами. Люди, получающие таблетированные лекарственные средства, корректируют частоту самоконтроля в зависимости от образа жизни, минимизируя влияние диабета на ее привычный уклад, тогда как получающие инсулин сконцентрированы на дозе инсулина и, привыкнув однажды, как правило, более не меняют частоту самоконтроля [15, 23]. Данная вариабельность частоты самоконтроля может отражаться как на качестве гликемического контроля, так и на результатах клинических исследований.

Эффективность самоконтроля гликемии в основном изучалась у лиц с плохим гликемическим контролем ввиду того, что избыточный контроль гликемии у пациентов с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена может негативно повлиять на качество их жизни [15]. В единственном проспективном европейском исследовании изучалась сравнительная эффективность различных схем самоконтроля у лиц с СД 2-го типа на терапии одной инъекцией инсулина в день с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина $\leq 7,5\%$) [16]. По результатам оценки через 9 месяцев наблюдения не получено

статистически значимых различий между уровнем гликированного гемоглобина и качеством жизни пациентов в группах самоконтроля с частотой 4 раза в неделю, по 4 раза каждые 2 недели и 4 раза в месяц [16]. Однако в связи со сложностями набора пациентов в исследование количество участников оказалось небольшим (58 пациентов), что ограничивает широкое применение полученных данных. Между тем аналогичные результаты были получены в ходе проспективного наблюдения 450 пациентов с СД 2-го типа на таблетированной терапии с уровнем гликированного гемоглобина от 6,5 до 9,5% при сравнении эффективности полного отсутствия самоконтроля гликемии и осуществления такового единожды в день [32]. Результаты другого, недавно опубликованного исследования также не доказали приоритет регулярного самоконтроля гликемии в рамках пациент-ориентированной программы контроля за хроническими заболеваниями над стандартным методом лечения на протяжении 12-месячного периода наблюдения за 241 пациентом с СД 2-го типа на сахароснижающей терапии пероральными средствами и уровнем гликированного гемоглобина в начале исследования от 7,0 до 9,0% [22]. Однако образовательная система, ориентированная на самоконтроль гликемии, показала большую эффективность в отношении поддержания уровня гликированного гемоглобина и артериального давления в целевом диапазоне в течение 2 лет после окончания периода наблюдения [22]. При этом дополнительный самоконтроль гликемии не отразился на качестве жизни пациентов. В другом исследовании при обучении пациентов с СД 2-го типа на таблетированной сахароснижающей терапии каждодневному 7-кратному измерению гликемии и интерпретации результатов получено достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,3% в сравнении с контрольной группой [26]. Четырехкратный самоконтроль гликемии у лиц с СД 2-го типа, получающих таблетированные сахароснижающие средства, еще в одном, недавно проведенном исследовании также привел к статистически значимому, хотя и небольшому (-0,12%) снижению уровня гликированного гемоглобина [7]. Очевидно, что результаты исследований по эффективности самоконтроля у лиц с СД 2-го типа на таблетированной терапии во многом зависят от дизайна и методологии проведения. К сожалению, отсутствуют масштабные популяционные исследования, сравнивающие эффективность разных схем самоконтроля гликемии у пациентов, получающих различные комбинации сахароснижающих препаратов. Таким образом, решение о частоте самоконтроля гликемии не может быть универсальным и бесспорным. Российские эксперты рекомендуют осуществлять самоконтроль гликемии при СД 2-го типа на пероральных сахароснижающих препаратах и/или агонистах рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и/или базальном инсулине не менее 1 р/сут в разное время и гликемического профиля (4 р/сут) 1 раз в неделю [1]. При декомпенсации углеводного обмена самоконтроль следует осуществлять несколько раз в день [1].

Оценка эффективности 7-кратного самоконтроля гликемии в день у лиц на инсулинотерапии с СД 1-го и 2-го типа в проспективных исследованиях показала снижение уровня гликированного гемоглобина в среднем на 0,46% через 12 недель независимо от количества эпизодов гипогликемии и типа диабета [30]. Более того, улучшение гликемического контроля было достигнуто даже при отсутствии пристального наблюдения и рекомендаций по коррекции доз инсулина со стороны медперсонала. Подобные результаты также были получены в других исследованиях независимо от типа диабета и режима инсулинотерапии [21, 29]. Согласно рекомендациям российских экспертов, самоконтроль гликемии при СД на инсулинотерапии следует осуществлять не менее 2 раз ежедневно в случае применения готовых смесей инсулина и не менее 4 р/сут в случае интенсифицированной инсулинотерапии [1].

Специалисты полагают, что самоконтроль гликемии позволяет предотвратить эпизоды гипогликемии, адаптировать дозы лекарственных препаратов и уровень физической активности, а также обеспечить профилактику острых и поздних осложнений диабета

С развитием технологий в прошлое постепенно уходит система заполнения рукописных дневников самоконтроля. На смену появляются различные программы и интернет-приложения, не только позволяющие фиксировать показатели самоконтроля, но и анализирующие изменения диапазона гликемии. Некоторые предлагают расчет необходимой дозы инсулина, исходя из заданных пользователем параметров потребности в инсулине, количества углеводов и других факторов. Для оценки преимуществ подобных электронных приложений над традиционным самоконтролем гликемии с помощью глюкометра Di Bartolo и соав. в течение 6 месяцев наблюдали 182 пациента с СД 1-го типа. По результатам работы изменения в частоте самоконтроля, уровнях гликированного гемоглобина и качестве жизни были равнозначными [11]. В другом исследовании кратковременного применения суточного мониторирования гликемии в сравнении с традиционным самоконтролем у 30 пациентов с диабетической нефропатией и высоким риском гипогликемии также не было выявлено преимуществ более сложной системы непрерывного мониторирования [31].

Таким образом, традиционный самоконтроль гликемии с помощью глюкометра как в ближайшее время, так и, возможно, в будущем полностью не может быть заменен на суточное мониторирование гликемии. Однако приоритет за глюкометрами, имеющими достаточный объем памяти, функцию напоминания необходимости измерения, оповещения в случае выхода за пределы целевого диапазона и позволяющими анализировать сводные данные за заданный период времени, то есть являющимися конкурентно способными по отношению к разработанным программам.

Наиболее важным в области самоконтроля гликемии становится точность измерения. Точность прибора определяется как степень близости среднего значения, рассчитанного на основании серии результатов измерений, к принятому референсному показателю, полученному в лабораторных условиях. Показателем точности обычно является значение систематической погрешности [2]. Целесообразно использование глюкометров, у которых погрешность измерения не превышает 5–15% [8]. Согласно стандарту для систем мониторинга гликемии, предложенному Международной организацией по стандартизации (International Organization for Standardization – ISO) ISO 15197 в 2013 г., 95% полученных результатов должны укладываться в диапазон $\pm 15\%$ при концентрации глюкозы $\geq 5,55$ ммоль/л и в диапазон $\pm 0,83$ ммоль/л при концентрации глюкозы $< 5,55$ ммоль/л [2]. Наиболее современные глюкометры позволяют добиться 100% результатов, попадающих в рекомендованный диапазон. Подобная точность достигается новейшей мультиимпульсной технологией для анализа образца нескольких электрических импульсов и измерения возвратного сигнала для каждого из них в отдельности.

САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА ПАЦИЕНТА

Большинство пациентов проводит самоконтроль значительно реже, чем рекомендовано [5]. Результаты международных исследований в этой области выявили различные факторы, препятствующие адекватному самоконтролю гликемии: боль, неудобство, низкая самооценка и вера в собственные силы, недостаток поддержки со стороны общества, усиление тревожности и депрессии, неудовлетворительные взаимоотношения с медицинским персоналом, сложная схема лечения, недостаток образования и финансовые проблемы [20]. Исследования показали, что пациенты испытывают как позитивные, так и негативные эмоции в отношении самоконтроля гликемии. Обучение самоконтролю обычно направлено на повышение осведомленности об уровне гликемии и контроля за своим заболеванием. Однако в случае обучения исключительно технике самоконтроля гликемии у пациентов может повыситься тревожность, развиться депрессия, неуверенность в правильности собственных действий по отношению к уровню гликемии и снизиться степень доверия к медперсоналу, что неизбежно приведет к обратному результату – ухудшению гликемического контроля.

Для подтверждения данной гипотезы Chen и Yeh в 2014 г. провели метаанализ ряда исследований отношения пациентов к самоконтролю гликемии [10]. По результатам обнаружилось, что некоторые пациенты, несмотря на осведомленность о диабете и возможных осложнениях, не осознавали необходимость самоконтроля гликемии, и причиной тому был, по их мнению, недостаток обучения со стороны медперсонала [19]. Некоторые осуществляли самоконтроль лишь для подтверждения наличия у них диабета и необходимости соблюдать рекомендации врача [15, 25]. Кроме того, многие отметили сложности в управлении устройством самоконтроля и инте-

грации процедуры в повседневную жизнь и работу. Пациенты сообщили о том, что никогда не смогут чувствовать себя свободными, так как постоянно ощущают доминирующее влияние диабета [15, 19, 25], начиная от онемения и боли в области проколов пальцев [15, 19, 23] и заканчивая необходимостью ношения наборов для измерения гликемии [15].

Рекомендовано использовать глюкометры без необходимости кодирования, автоматически программирующихся с помощью тест-полосок, простых в применении, минимизирующих технические ошибки пользователя и время ожидания результата

Многие сообщили о негативных эмоциях в ожидании результата определения глюкозы [25]. У тех, кто стремился добиться контроля над диабетом и следовал рекомендациям врача, повышенный уровень гликемии не только приводил к самообвинению [25] и ощущению неудачи [23], но и вызывал смущение и тревожность [24]. При несоответствии результата ожидаемому или желаемому пациенты чувствовали беспокойство, депрессию, стыд и беспомощность [15, 23, 25]. Тем не менее для некоторых полученный результат помогал сориентироваться в своих действиях в отношении продуктов, физической нагрузки и других жизненных аспектах в зависимости от их влияния на уровень гликемии [23, 25]. При получении высокого или низкого результата исследования утренней гликемии пациенты корректировали планы и свои действия в течение дня [25].

Были и те, кто осуществлял самоконтроль исключительно для врача [23, 25]. Первоначально они отказывались осуществлять контроль гликемии, считая это обременительным [13] и ненужным [15]. После убеждения в необходимости самоконтроля со стороны врача, при доверии к нему они выполняли рекомендации [10]. В случае если врач не интересовался результатами ежедневных измерений, самоконтроль для таких пациентов превращался в пустую трату времени и прекращался [25]. Другие же активно искали помощи со стороны медперсонала для понимания полученных при самоконтроле результатов и коррекции поведения [15]. В целом самоконтроль гликемии, по мнению авторов, положительно влияет на способности некоторых пациентов управлять диабетом [10].

Частота самоконтроля, по мнению авторов, в большинстве случаев определялась отношением медперсонала, варибельность мнения которого при СД 2-го типа негативно отражалась на комплаентности пациентов [24]. В случае формирования врачом индивидуального плана самоконтроля пациенты, напротив, чувствовали поддержку и выполняли рекомендации [15]. Определение частоты самоконтроля должно быть индивидуализировано не только в зависимости от получаемой терапии, но также с учетом психологических особенностей пациента, степени его комплаентности и уровня образования. Это позволит повысить эффективность самоконтроля гликемии и качество взаимоотношений между врачом и пациентом.

Таким образом, самоконтроль гликемии полезен в управлении диабетом только в случае адекватного реагирования на полученные результаты [26]. Уровень гликемии позволяет оценить статус заболевания и определить необходимость коррекционных мероприятий. Однако если пациент или медперсонал не реагируют на результаты самоконтроля, считая, что интерпретация затруднена, или предпринимают неправильные действия, это снижает эффективность самоконтроля и желание пациента продолжать мониторинг показателей гликемии [15, 24].

Еще одним препятствием к повышению эффективности самоконтроля является соблюдение всех необходимых правил. По результатам исследований даже в западных странах с высоким уровнем качества медицинской помощи процент пациентов, выполняющих все надлежащие правила при проведении самоконтроля гликемии, не превышает 60 [18]. Тогда как в Индии, например, количество таких пациентов не более 24,1% [18], в России – 49% [3]. Около половины пациентов получают информацию о правилах самоконтроля от друзей и родственников, но не медперсонала [18]. Это приводит к ошибкам в технике самоконтроля и, как правило, формированию неправильной системы интерпретации полученных данных. Так, согласно результатам недавно опубликованного исследования, точность определения гликемии напрямую зависит от пользователя глюкометра [14]. Среди наиболее часто нарушаемых правил были ошибки при кодировании прибора и нарушение техники нанесения образца крови на тест-полоску [14]. Неправильно закодированный глюкометр может привести к ошибкам в измерении гликемии до 43% и к неправильному дозированию инсулина от 1 до 3 Ед [28]. Рекомендовано использовать глюкометры без необходимости кодирования, автоматически программирующихся с помощью тест-полосок, простых в применении, минимизирующих технические ошибки пользователя и время ожидания результата. Современные глюкометры позволяют сократить этот период до 5 секунд

при рабочем диапазоне температур от 5 °C до 45 °C и большим диапазоном значений глюкозы (0,6–33,3 ммоль/л) [27].

Учитывая финансовые затраты на самоконтроль, бремя которых зачастую ложится на пациентов, предпочтение следует отдавать глюкометрам, не требующим большого объема капли крови и позволяющим повторно наносить образец крови на тест-полоску, если первой капли крови оказалось недостаточно для тестирования.

Также для снижения вероятности ошибки интерпретации результата целесообразно рекомендовать к применению глюкометры с возможностью автокоррекции показателей с учетом гематокрита в широком диапазоне (от 0 до 70%), подавлением интерференции таких агентов, как кислород, мочевиная кислота, витамин С, парацетамол, мальтоза и лактоза, что особенно важно для пациентов, находящихся на гемодиализе [27].

Важна и простота прибора: яркий дисплей с крупными цифрами, минимальным количеством кнопок и возможностью запоминания результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор недостаточно популяционных исследований эффективности самоконтроля гликемии у людей как с СД 2, так и 1-го типа. Невозможно как унифицировать частоту самоконтроля гликемии в случае таблетированной сахароснижающей терапии, так и предоставить единые рекомендации по использованию конкретных технологий для улучшения гликемического контроля в случае инсулинотерапии. Тем не менее очевидна необходимость интеграции новых систем обучения, упрощения способов самоконтроля гликемии для пациента и формирования индивидуализированного подхода к лечению.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-е изд. М., 2017/Standards of specialized medical care for patients with diabetes. Edited by Dedov II, Shestakova MV. 8th Edition. M., 2017.
- Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета. *Медицинский совет*, 2013, 1: 90–97./ Mayorov AYU, Melnikova OG, Filippov Yul. Self-monitoring of glycemia as an integral component of the diabetes mellitus management. *Meditsinskiy Sovet*, 2013, 1: 90–97.
- Петров А.В., Калининкова А.А., Суворова Л.А., Стронгин Л.Г., Логутова Д.В., Глебов С.П. Практика самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по результатам работы областного мобильного диабетологического центра. *Сахарный диабет*, 2012, 2: 32–37./ Petrov AV, Kalinnikova AA, Suvorova LA, Strongin LG, Logutova DV, Glebov SP. The practice of self-monitoring of glycemia in patients with type 2 diabetes based on past experience of the regional mobile diabetes center. *Sakharniy Diabet*, 2012, 2: 32–37.
- Aakre KM, Watine J, Bunting PS, Sandberg S & Oosterhuis WP Self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes who do not use insulin—are guidelines evidence-based? *Diabetic Medicine*, 2012, 29: 1226–1236.
- Abdelgadir M, Elbagir M, Eltom M & Berne C. The influence of glucose self-monitoring on glycaemic control in patients with diabetes mellitus in Sudan. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2006, 74: 90–94.
- Barnard KD, Young AJ & Waugh NR Self monitoring of blood glucose – a survey of diabetes UK members with type 2 diabetes who use SMBG. *BMC Research Notes*, 2010, 3: 318.
- Bosi E, Scavini M, Ceriello A, et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care*, 2013, 36: 2887–94.
- Breton MD, Kovatchev BP. Impact of Blood Glucose Self-Monitoring Errors on Glucose Variability, Risk for Hypoglycemia, and Average Glucose Control in Type 1 Diabetes: An In Silico Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2010, 4(3): 562–570.
- Ceriello A. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: is the debate (finally) ending? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2012: 97, 1–2.
- Chen C-M, Yeh MC. The experiences of diabetics on self-monitoring of blood glucose: a qualitative metasynthesis. *Journal of Clinical Nursing*, 2014, 24: 614–626.
- Di Bartolo P, Nicolucci A, Cherubini V, Iafusco D, Scardapane M, Rossi MC. Young patients with type 1 diabetes poorly controlled and poorly compliant with self-monitoring of blood glucose: can technology help? Results of the i-New Trend randomized clinical trial. *Acta Diabetol*, 2017, 54: 393–402.
- Farmer AJ, Perera R, Ward A, Heneghan C, Oke J, Barnett AH, Davidson MB, Guerci B, Coates V, Schwedes U & O'Malley S Metaanalysis of individual patient data in randomized trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *British Medical Journal*, 2012, 344: 486.

13. Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, Craven A, Goyder L, Holman RR, Mant D, Kinmonth AL & Neil HA Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technology Assessment*, 2009, 13: 1–50.
14. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Rittmeyer D, Pleus S, Haug C. Accuracy evaluation of four blood glucose monitoring systems in the hands of intended users and trained personnel based on ISO 15197 requirements. *Diabetes Technol Ther*, 2017, 19: 246–254.
15. Hortensius J, Kars MC, Wierenga WS, Kleefstra N, Bilo HJ & van der Bijl JJ. Perspectives of patients with type 1 or insulin-treated type 2 diabetes on self-monitoring of blood glucose: a qualitative study. *BMC Public Health*, 2012, 12: 167.
16. Hortensius J, Kleefstra N, Landman GWD, Houweling BT, Groenier KH, Van der Bijl JJ, Bilo H. Effects of three frequencies of self-monitored blood glucose on HbA1c and quality of life in patients with type 2 diabetes with once daily insulin and stable control: a randomized trial. *BMC Res Notes*, 2018, 11: 26.
17. International Diabetes Federation. IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type diabetes. [Internet]. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation.
18. Krishnan V, Thirunavukkarasu J. Assessment of knowledge of self-blood glucose monitoring and extent of self-titration of anti-diabetic drugs among diabetes mellitus patients – a cross sectional, community based study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, 10(3): FC09-FC11.
19. Lawton J, Peel E, Douglas M & Parry O. 'Urine testing is a waste of time': newly diagnosed Type 2 diabetes patients' perceptions of self-monitoring. *Diabetic Medicine*, 2004, 21: 1045–1048.
20. Malanda UL, Bot SD & Nijpels G Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-using type 2 diabetic patients: it is time to face the evidence. *Diabetes Care*, 2013: 36, 176–178.
21. Minder AE, Albrecht D, Schafer J, Zulewski H. Frequency of blood glucose testing in well educated patients with diabetes mellitus type 1: how often is enough? *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101: 57–61.
22. Musacchio N, Ciullo I, Scardapane M, Glancaterini A, Pessina L, Maino S, Gaiofatto R, Nicolucci A, Rossi MC. Efficacy of self-monitoring blood glucose as a key component of a chronic care model versus usual care in type 2 diabetes patients treated with oral agents: results of a randomized trial. *Acta Diabetologica*, 2017 November 14.
23. Ong WM, Chua SS & Ng CJ Barriers and facilitators to self-monitoring of blood glucose in people with type 2 diabetes using insulin: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence*, 2014, 8: 237–246.
24. Peel E, Douglas M & Lawton J Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *British Medical Journal*, 2007, 335: 493.
25. Peel E, Parry O, Douglas M & Lawton J Blood glucose self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes: a qualitative study of patients' perspectives. *British Journal of General Practice*, 2004, 54: 183–188.
26. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*, 2011, 34: 262–7.
27. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guideline – Third Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), document M 29-A 3 (ISBN 1-56238-567-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, 2005, USA.
28. Raine CH. 3-rd. Self-monitored blood glucose: a common pitfall. *Endocrine Practice*, 2003, 9: 137–139.
29. Schutt M, Kern W, Krause U, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114: 384–8.
30. Sieber J, Flacke F, Link M, Haug C, Freckmann G. Improved glycemic control in a patient group performing 7-point profile self-monitoring of blood glucose and intensive data documentation: an open-label, multicenter, observational study. *Diabetes Ther*, 2017 September 14.
31. Yeoh EC, Lim BK, Fun S, Tong J, Yeoh LY, Sum CF, Subramaniam T, Lim SC. Efficacy of self-monitoring of blood glucose versus retrospective continuous glucose monitoring in improving glycaemic control in diabetic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)*, 2016 Dec 9. [Epub ahead of print].
32. Young LA, Buse JB, Weaver MA, Vu MB, Mitchell CM, Blakeney T, Grimm K, Rees J, Niblock F, Donahue KE. Glucose self-monitoring in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in primary care settings. A randomized trial. *JAMA Internal Medicine*, 2017, 177(7): 920–929.

Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама



www.asurgery.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

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

О.О. МЕЛЬНИЧЕНКО¹, О.Р. БАБАЕВ¹, к.м.н., В.В. ШАХЗАДОВ¹, З.А. НЕВОЗИНСКАЯ¹, к.м.н., И.М. КОРСУНСКАЯ², д.м.н., профессор

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ.

КАК ИЗБЕЖАТЬ РЕЦИДИВОВ?

В работе приводятся данные о распространенности ПВИ, частоте рецидивирования данной инфекции. Рассмотрены различные схемы терапии заболевания, включающие применение деструктивных методов терапии и сочетания их с иммуномодулирующей терапией. Приводятся данные собственных наблюдений.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, инозин пранобекс, противорецидивная терапия.

O.O.MELNICHENKO¹, O.R.BABAEV¹, PhD in medicine, V.V.SHAKHZADOV¹, Z.A.NEVOZINSKAYA¹, PhD in medicine, I.M. KORSUNSKAYA², MD, Prof.

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology of Moscow City Health Department,

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

PAPILLOMAVIRUS INFECTION. HOW TO AVOID RELAPSES?

The paper presents data on the prevalence of PVI, the recurrence rate of this infection. It discusses various therapy protocols of the disease including the use of destructive methods in the treatment and combination of the above methods with immunomodulating therapy. The own observation data are provided.

Keywords: papillomavirus infection, human papillomavirus, inosine pranobex, anti-relapsing therapy.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одним из самых распространенных заболеваний, поражающих аногенитальную область, а встречаемость остроконечных кондилом (проявление ПВИ) составляет приблизительно 19% [1]. Также инфицированность урогенитального тракта вирусом папилломы человека (ВПЧ) среди лиц молодого и среднего возраста в некоторых популяциях достигает 34,4–44,9% [2, 3]. По различным литературным данным, в мире ежегодно регистрируется от 2,5 до 3 млн случаев новых заражений ПВИ [4]. ВПЧ встречается в 3 раза чаще, чем генитальный герпес [5]. Считается, что к 50 годам 80% женщин инфицированы ВПЧ [6]. В ходе некоторых исследований различные типы ВПЧ были выявлены в 99,7% биоптатов, взятых у больных раком шейки матки по всему миру, что дает основание считать, что инфицирование женщин ВПЧ является важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки [7, 8]. Существующие схемы терапии пациентов с различными проявлениями ПВИ направлены либо на деструкцию папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса, либо на стимуляцию противовирусного иммунного ответа, либо на сочетание этих подходов [9]. Количество рецидивов колеблется и в среднем составляет 25–30% в течение 3 месяцев после лечения [10]. Рецидивы аногенитальных бородавок чаще всего связаны с реактивацией инфекции, а не с reinфекцией от полового партнера.

Терапия пациентов с рецидивирующими остроконечными кондиломами представляет для врача наиболее сложную задачу, поскольку в подобных случаях неоднократное применение деструктивных методов лечения не дает положительной динамики. Даже после многократных курсов лечения рецидивирование прекращается лишь у 40% больных [10]. Патогенез вирусных инфекций – иммунозависимый; их клиническая манифестация обычно связана с дефектами различных звеньев иммуни-

тета. Важнейшей причиной клинической манифестации ПВИ и ее рецидивов являются нарушения в иммунной системе [11]. Комбинированное лечение таких больных, сочетающее иммуномодулирующую и деструктивную терапию, намного эффективней.

В Европейском руководстве по лечению дерматологических нозологий инозин пранобекс входит в список рекомендованных препаратов для терапии остроконечных кондилом и бородавок. В российских рекомендациях по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, он также присутствует [12].

Считается, что к 50 годам 80% женщин инфицированы ВПЧ [6]. В ходе некоторых исследований различные типы ВПЧ были выявлены в 99,7% биоптатов, взятых у больных раком шейки матки по всему миру, что дает основание считать, что инфицирование женщин ВПЧ является важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки

Инозин пранобекс – иммуномодулятор, стимулирующий противовирусную защиту организма. Препарат нормализует дефицит или дисфункцию клеточного иммунитета, индуцируя созревание и дифференцирование Т-лимфоцитов и Т1-хелперов, потенцируя индукцию лимфопролиферативного ответа в митогенных или антиген-активных клетках. Инозин пранобекс моделирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, функцию Т8-супрессоров и Т4-хелперов, а также повышает количество иммуноглобулина G и поверхностных маркеров комплемента. Препарат повышает синтез интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-2, регулирует экспрессию рецепторов ИЛ-2, существенно увеличивает секрецию эндогенного γ-интерферона и уменьшает продукцию

ИЛ-4 в организме. Он усиливает действие нейтрофильных гранулоцитов, хемотаксис и фагоцитоз моноцитов и макрофагов. Инозин пранобекс также напрямую угнетает синтез вирусов путем встраивания инозина и оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки, нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной РНК и, таким образом, обладает непосредственно противовирусным действием [13–15]. Одним из показаний к применению препарата является ПВИ гениталий у мужчин и женщин.

В инструкции по применению указано, что при рецидивирующей ПВИ дозировка инозина пранобекса составляет 3 г/сут (2 таблетки 3 р/сут) как дополнение к местной терапии или деструктивным методам лечения в течение 14–28 дней, далее с 3-кратным повторением указанного курса с интервалом в 1 мес.

Зарубежный опыт применения препарата по 1 г 3 р/сут в течение 28 дней демонстрирует следующие результаты: количество рецидивов снижалось с 41% после криодеструкции до 6% при использовании комбинации инозина пранобекса и подофиллотоксина [16]. Схожие результаты при включении инозина пранобекса в терапию получены Г.Э. Баграмовой и соавт., количество рецидивов снизилось с 43,4% при деструкционной терапии до 17,4% при сочетании деструкций с инозином пранобексом [17].

Стоит отметить, что одним из показателей результативности терапии рецидивирующей ПВИ является исчезновение генома ВПЧ из очагов поражения. По некоторым данным, при применении инозина пранобекса этого показателя можно достичь в 98% случаев [18]. Отмечают, что степень элиминации вируса зависит от длительности курса терапии. Исследования показывают исчезновение вируса в 66% случаев после одного 10-дневного курса лечения, проведение второго такого курса повышало степень элиминации до 98%. Полученные данные заставили продолжить изучение влияния длительности курса инозина пранобекса на результаты лечения. В качестве объекта исследования были взяты пациенты с начальными

поражениями шейки матки (ASCUS или LSIL), ассоциированными с ВПЧ высокого онкогенного риска, при этом сравнивали результаты 14- и 28-дневных курсов применения инозина пранобекса [19]. Полученные результаты демонстрируют преимущества более длительного курса лечения. Среди пациенток, получавших инозин пранобекс 28 дней, число случаев, требующих дополнительного лечения поражений шейки матки, оказалось в 3 раза меньше, чем среди больных, применявших более короткую схему приема препарата, и в 7 раз меньше, чем в контрольной группе.

Терапия пациентов с рецидивирующими остроконечными кондиломами представляет для врача наиболее сложную задачу, поскольку в подобных случаях неоднократное применение деструктивных методов лечения не дает положительной динамики. Даже после многократных курсов лечения рецидивирование прекращается лишь у 40% больных

Данные из 15 источников, в которых описаны 2369 случаев применения инозина пранобекса в качестве монотерапии, 3369 – в комбинации с другими методами в сравнении с 71 наблюдением плацебо-контроля и 575 наблюдениями за традиционным лечением, свидетельствуют об эффективности вспомогательной иммунотерапии инозином пранобексом на фоне применения традиционных методов при лечении генитальных поражений, ассоциированных с ВПЧ [20].

Однако в литературных источниках встречаются и другие алгоритмы применения инозина пранобексом, отличные от рекомендованных в инструкции.

В нашей повседневной практике при лечении папилломавирусной инфекции аногенитальной области мы применяем комбинированную схему терапии. Необходимо отметить, что после деструкции количество элементов папилломавирусной инфекции может резко

Рисунок 1. Количество элементов папилломавирусной инфекции после деструкции



Рисунок 2. Распространенная форма папилломавирусной инфекции



увеличиваться (рис. 1). Это одна из возможных причин назначения комплексной терапии. В нашей практике мы

используем следующий алгоритм лечения рецидивирующей ПВИ: перед деструкцией за 5–7 дней назначается инозина пранобекс в дозе 500 мг 3 р/сут, после деструкции доза увеличивалась до 1 г 3 р/сут в течение 2–3 недель. Собственные наблюдения показывают, что при контрольном посещении через 3–4 месяца после окончания терапии рецидив инфекции отсутствовал. При распространенных формах ПВИ (рис. 2) необходимо для предотвращения рецидивов терапию инозином пранобексом начинать одновременно с деструкцией, доза инозина пранобекса составляет 3 г/сут в течение 21 дня.

Приведенная схема терапии применяется нами в течение нескольких лет, давая положительные результаты. Рецидив инфекции наблюдаются у пациентов в сочетании с гепатитами В и С, что говорит о необходимости обследования пациентов с множественными папилломатозными очагами на предмет сопутствующих провоцирующих заболеваний.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Krogh D, Lacey SD, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European guidelines for anogenital warts. *I PPP*, 2002, 3: 29–37.
2. Александрова Ю.Н., Лышев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. *Вопр. онкол.*, 2000, 46(2): 175–179. / Aleksandrova YuN, Lyshev AA, Safronnikova NR, et al. Papillomavirus infection in healthy women in St. Petersburg. *Vopr. Onkol.*, 2000, 46(2): 175–179.
3. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск: НТЛ, 2002. 100 с. / Kolomiets LA, Urazova LN. Genital papillomavirus infection and cervical cancer. Tomsk: NTL, 2002. 100 p.
4. Nyitray AG, Iannacone MR. The epidemiology of human papillomaviruses. *Curr Probl Dermatol*, 2014, 45(1): 75–91.
5. Краснов В., Кулова А., Кулова Е. и др. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетической инфекции. *Врач*, 2007, 12: 68–70. / Krasnov V, Kulova A, Kulova E, et al. Rehabilitation in closed children's institutions of frequently ill children with herpes infection activity markers. *Vrach*, 2007, 12: 68–70.
6. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. *РМЖ*, 2009, 17(1): 16–19. / Prilepskaya VN, Kostava MN. Therapeutic potential of papillomavirus infection therapy. *RMJ*, 2009, 17(1): 16–19.
7. Boyle P, Leon ME, Maisonneuve P, Autier P. Cancer Control In Women: Update 2003. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003 Oct, 83(Suppl 1): 179–202.
8. Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор). *Гинекология*, 2016, 18(2): 34–39. / Abramovskikh OS, Dolgushina VF, Telesheva LF, et al. Papillomavirus infection in the urogenital tract: epidemiological aspects (review). *Ginekologiya*, 2016, 18(2): 34–39.
9. Clinical Effectiveness Group (British Association for Sexual Health and HIV). United Kingdom National guideline for the management of anogenital warts, 2007.
10. Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта. *Иммунология, аллергология, инфектология*, 2013, 4: 49–56. / Soloviev AM, Perlamutrov YuN, Korsunskaya IM. Immune system status in patients with recurrent infections in the urogenital tract. *Immunologiya, Allergologiya, Infekctologiya*, 2013, 4: 49–56.
11. Ласеев Д.И. Необходимость комбинированного лечения генитальных бородавок В сборнике: Актуальные проблемы лазерной медицины сборник научных трудов. Под редакцией Н.Н. Петрищева. Санкт-Петербург, 2016: 71–72. / Laseev DI. The need for combined treatment of genital warts. In the collected papers: Actual problems of laser medicine, a collection of research papers. Edited by Petrishev NN. St. Petersburg, 2016: 71–72.
12. Кисина В.И., Воробьев П.А. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Ньюдиамед, 2011. / Kisina VI, Vorobiev PA. Patient management protocols. Sexually transmitted infections. M: Newdiamed, 2011.
13. Hersey P, Edwards A. Effect of Isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo. *Int J Immunopharmacol*, 1984, 6: 315–320.
14. Diaz-Mitoma F, Turgonyl E, Kumar A et al. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. *J Chron Fatig Syn*, 2003, 11(2): 1–17.
15. Cillari E, Diell M, Lo Campo P et al. Protective effect of Isoprinosine in genetically susceptible BALB/c mice infected with Leishmania major. *Immunology*, 1991, 74: 25–30.
16. Mohanty KC, Scott CS. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. *Genitourin Med*, 1986, 62: 352–355.
17. Баграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., Молочков А.В. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*, 2011, 6: 47–50. / Bagramova GE, Gureeva MA, Khlebnikova AN, Molochkov AV. Immunomodulatory therapy for papillomavirus infection. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*, 2011, 6: 47–50.
18. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Козаченко В.Л., Никогосян С.О. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология*, 2005, 7: 170–173. / Kedrova AG, Podistov YuI, Kuznetsov VV, Kozachenko VL, Nikogosyan SO. The role of antiviral therapy in the combination treatment of patients with epithelial dysplasia and preinvasive cervical cancer. *Ginekologiya*, 2005, 7: 170–173.
19. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Consilium Medicum*, 2014, 16(6): 88–92. / Kedrova AG, Levakov SA, Chelnokova NN. Optimization of drug therapy for initial damage to the cervical epithelium associated with the human papillomavirus. *Consilium Medicum*, 2014, 16(6): 88–92.
20. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перинальной локализации. *Гинекология*, 2009, 11(5): 22–33. / Eliseeva MYu, Mynbayev OA. Adjuvant immunotherapy of HPV-associated lesions found in the areas of the mucous membranes and skin of the urogenital and perianal region. *Ginekologiya*, 2009, 11(5): 22–33.

МИНОКСИДИЛ

В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТРИХОЛОГА

Лечение алопеций представляет по-прежнему трудную задачу. Миноксидил является производным пиримидина, активатора АТФ-зависимых калиевых каналов, обладающего вазодилатирующим эффектом. Миноксидил усиливает синтез факторов роста не только VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), но и FGF (фактор роста фибробластов), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), которые стимулируют процессы роста в волосах фолликуле и запускают фазу анагена. Выраженная эффективность наружных форм миноксидила отмечается преимущественно при андрогенной алопеции (АГА) и в меньшей степени при гнездной алопеции (ГА). Наилучшее восстановление волос отмечается при ранних стадиях алопеции, при этом первоначальный результат наступает через 4–6 месяцев, а стабилизация роста волос – через 12 месяцев и сохраняется при регулярном использовании миноксидила. Уровень фермента сульфотрансферазы в волосах фолликулах позволяет спрогнозировать результаты наружной терапии миноксидилом. Наружное применение миноксидила не вызывает развития системных побочных эффектов, а нежелательные явления в виде кожных реакций, раздражения и сухости кратковременны и встречаются редко. В статье приводятся также данные собственного клинического опыта применения миноксидила для лечения алопеций.

Ключевые слова: миноксидил, алопеция, андрогенная алопеция, гнездная алопеция, сульфотрансфераза.

O.Yu. OLISOVA, MD, Prof, I.P. GOSTROVERKHOVA, PhD in medicine
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
MINOXIDIL IN TRICHOLOGICAL PRACTICE

Management of patients with alopecia is still a challenging task. Minoxidil is a pyrimidine derivative, a potent KATP channel opener, and has been shown to act as a vasodilating agent. Minoxidil enhances the synthesis of growth factors, not only VEGF (vascular endothelial growth factor), but also FGF (fibroblast growth factor), IGF-1 (insulin-like growth factor), which stimulate growth processes in the hair follicle and trigger the anagen phase. The topical minoxidil formulations have been proven to be particularly efficient to a greater extent in androgenic alopecia (AGA) and to a lesser extent in nasal alopecia (GA). The best hair regrowth has been detected in early stages of alopecia. It generally takes 4-6 months before results are visible, and 12 months to stabilize the hair growth, which is maintained by a regular use of minoxidil. The level of the sulfotransferase enzyme in the hair follicles may predict the outcome of topical minoxidil therapy. The topical use of minoxidil does not cause any systemic side effects, and adverse effects in the form of skin reactions, irritation and dryness are short-term and rare. The article also presents the data of its own clinical experience in using minoxidil for the treatment of alopecia.

Keywords: minoxidil, alopecia, androgenic alopecia, nasal alopecia, sulfotransferase.

Несмотря на внушительный арсенал различных средств фармакотерапии алопеций, лечение этого заболевания по-прежнему представляет большие трудности. Миноксидил является одним из наиболее эффективных средств в терапии алопеций и продолжает оставаться на лидирующих позициях. Вот уже более 30 лет прошло, как его впервые синтезировали. Миноксидил является производным пиримидина, активатора АТФ-зависимых калиевых каналов, обладающий вазодилатирующим эффектом, в связи с чем изначально он был зарегистрирован как препарат для лечения артериальной гипертензии [1–3]. После регистрации побочных эффектов, одним из которых являлся выраженный гипертрихоз, наступила эра многочисленных исследований применения миноксидила при различных видах алопеций (США, страны Европы, Австралия, Китай и др.). В 1986 г. 2%-ный лосьон «Rogaine» для наружного применения, произведенный компанией Upjohn Company, был одобрен американским Управлением по пищевым продуктам и лекарствам (Food and Drug Administration – FDA) для лечения выпадения волос [4]. В 1987 г. V. C. Fidler-Weiss и J. Rumsfield и др. применяли для лечения гнездной алопеции (ГА) таблетки миноксидила внутрь. Доза препарата подбиралась индивидуально. У 18% пациентов с площадью поражения не более 75% отмечался

косметически приемлемый эффект, а рост волос восстанавливался, но лишь через 35 недель от начала терапии. После достижения терапевтического эффекта, дальнейшее лечение продолжалось наружными формами миноксидила. Однако широкого распространения этот метод не получил ввиду многочисленных побочных эффектов: тахикардия, головная боль, отеки, сердцебиение, гипертрихоз [5]. Изначально в качестве экспериментальных моделей для наружного применения миноксидила использовались макаки. В последующем им проводили биопсию для дальнейшего гистологического исследования волосах фолликулов (ВФ). Микроскопически было установлено, что фолликулы vellusных волос увеличиваются до состояния средних и/или терминальных фолликулов, при этом и фаза роста терминальных фолликулов также продлевается. Наилучшее восстановление волос отмечалось у более молодых макак, в отличие от пожилых, с длительно существующей лысиной. Параллельно проводившиеся исследования in vitro показали, что рост фолликулов под влиянием миноксидила сопровождается усилением синтеза ДНК, что говорит о его прямом влиянии на процессы пролиферации кератиноцитов ВФ. Причем даже антиандрогены, такие как финастерид, скорее защищают ВФ от негативного воздействия дегидротестостерона (ДГТ), приостанавливая тем самым облысение,

нежели стимулируют рост новых волос [6]. Позже в США проводилось двойное плацебо-контролируемое исследование 5%-ного миноксидила у 381 женщины в течение 48 недель. В результате было показано увеличение количества волос на 17,3%. Гипертрихоз лица, в частности зона бакенбардов и щек, отмечался у 3–5% испытуемых женщин. Также было отмечено, что через 2–8 недель после начала терапии происходило усиление выпадения волос (период синхронизации). Был отмечен дозозависимый эффект, и после отмены препарата через 4–6 месяцев вновь запускался механизм деградации фолликулов [7].

Более чем тридцатилетний опыт применения миноксидила и многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность его наружных форм в лечении алопеций, на основании чего были сделаны определенные выводы: 1) наибольшая эффективность наружных препаратов миноксидила отмечалась преимущественно при андрогенной алопеции (АГА) и в меньшей степени ГА; 2) восстановление волос быстрее происходило при ранних стадиях алопеции; 3) первоначальный результат наступал через 4–6 месяцев (стабилизация роста волос – через 12 месяцев) и сохранялся при регулярном использовании миноксидила; 4) отмена препарата приводила через 4–6 месяцев вновь к облысению; 5) наружное применение миноксидила не вызывало развития системных побочных эффектов, а нежелательные явления в виде кожных реакций, раздражения и сухости кратковременны и встречались редко [3, 4, 6].

Несмотря на вышеперечисленные выводы, механизм действия миноксидила остается до настоящего времени до конца не изучен. Считается, что миноксидил оказывает прямое действие на ВФ благодаря вазодилатирующему эффекту. Отчасти этот эффект безусловно значимый, но не объясняет весь механизм влияния миноксидила на ВФ, поэтому позже учеными была найдена связь, а именно калиевый канал, который регулирует как сосудистый тонус, так и цикл роста волос. Калиевый канал отвечает за транспорт ионов калия через мембраны клетки, тем самым изменяя мембранный потенциал, что приводит к изменению потоков других ионов, в том числе и кальция. А изменение в сосудах концентрации внутриклеточного кальция запускает синтез мощного эндогенного вазодилатора окиси азота (NO), воздействуя на экспрессию гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [5]. Согласно исследованиям С. Coldman и соавт. (1995г), миноксидил усиливает синтез факторов роста не только VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), но и FGF (фактор роста фибробластов), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), которые стимулируют процессы роста в волосяном фолликуле и запускают фазу анагена [4, 5]. In vivo VEGF увеличивает микрососудистую проницаемость и ангиогенез, способствует взаимной адгезии кератиноцитов ВФ, повышает толщину и прочность волос. В дермальных сосочках ВФ VEGF стимулирует пролиферацию клеток матрикса и эндотелиоцитов сосудистой сети, формирование внеклеточного матрикса, поддерживая таким образом ВФ в состоянии анагена [5]. В результате прекращается миниатюризация ВФ, нормализуется его цикл, что приводит к увеличению его длины и диаметра продуцируемых волос. Таким образом,

миноксидил пролонгирует фазу роста ВФ, тем самым позволяет ему увеличиваться настолько, чтобы начать производить терминальный стержневой волос.

В 2014 г. в ретроспективном исследовании Gorenetal продемонстрировал, что активность сульфотрансферазы (СТ) с 95%-ной чувствительностью и 73%-ной специфичностью определяет терапевтическую эффективность миноксидила при АГА. И в это же время, согласно первым результатам исследования Robertsetal, эффективность миноксидила при АГА у женщин определяется активностью СТ с чувствительностью 93% и специфичностью 83% [3]. Согласно данным А. Goren, J.Shapiro, J.Roberts и др., опубликованным в журнале Dermatologic Therapy, уровень фермента СТ в волосных фолликулах позволяет спрогнозировать результаты наружной терапии 5%-ным миноксидилом. В то же время у пациентов с генетически неактивной СТ миноксидил может быть неэффективным [8]. Эти исследования ведутся для создания диагностического теста для раннего исключения не реагирующих на миноксидил пациентов, что, безусловно, имеет важное клиническое и экономическое значение.

В настоящее время нередко используют комбинированные препараты, в состав которых, помимо миноксидила, может входить азелаиновая кислота, кофеин и др. В последние годы пользуются популярностью и производные миноксидила, т. е. имеющие в своей химической формуле пиримидиновое кольцо.

Схемы наружной терапии разнообразны. Сегодня врачи в своих рекомендациях не ограничиваются 2-кратным суточным нанесением миноксидила, согласно инструкции по применению. В частности, при ГА используют комбинацию топических глюкокортикостероидов (ГКС) и миноксидила, а при АГА миноксидил зачастую комбинируют с различными препаратами антиандрогенного действия. При обоих видах алопеций применяют комбинации миноксидила и различных пептидных, витаминно-минеральных комплексов. Важно помнить, что при АГА миноксидил стимулирует те ВФ, деятельность которых начала угасать от влияния на него ДГТ. Длительный спазм сосудов ВФ, вызванный действием ДГТ, нарушает синтез регуляторных белков и приводит к дистрофии ВФ. Со временем цикл за циклом волосы становятся все тоньше, короче и менее пигментированными (vellusные), кроме того, укорачивается и фаза роста волоса (анаген). При нарастании дистрофии происходит блокировка фазы анагена, и ВФ окончательно перестает производить волос. При длительности блока анагена в среднем от 7–10 лет ВФ погибает безвозвратно с формированием фиброзной ткани. Поэтому крайне важно при АГА начинать лечение миноксидилом как можно раньше. При ГА миноксидил более эффективен при хроническом течении процесса, нежели в острый период при прогрессировании.

Препараты миноксидила существуют в различных формах (спрей, лосьон, пена) и концентрациях (от 2% до 15%). Как правило, 2% формы применяются для женщин, 5% – для мужчин, однако данное деление в последнее время условно. Этот вопрос нужно решать, опираясь на трихологический статус пациента и его желания получить

шевелюру. Поэтому если густота его устраивает и он намерен поддерживать данную ситуацию на голове, то стоит начать с 2%-ной концентрации. Если пациент хочет максимально улучшить густоту волос и трихологическая картина не противоречит, то возможно применение сразу 5%-ной концентрации. Некоторые трихологи начинают с высоких концентраций в течение нескольких месяцев с последующим понижением процента. Однако нужно помнить о потенциальных пациентах с АГА, с генетически неактивной СТ, которым лечение миноксидилом, скорее всего, не поможет, или максимум, что мы можем наблюдать – это появление легкого пушка на облысевших участках вместо косметически приемлемого роста волос.

Мы имеем большой опыт применения миноксидила для лечения нерубцующихся алопеций в клинике кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, который преимущественно применялся в 2-, 3,5- и 5%-ной концентрации в составе наружных средств и реже в качестве мезотерапевтических препаратов. Чаще миноксидил используется для лечения АГА. Под нашим наблюдением за последние 10 лет находилось около 4500 больных с нерубцующимися алопециями. Исходя из наших наблюдений, можно сказать, что эффективность наружных форм миноксидила отмечалась у 70% пациентов с АГА, причем более чем у 50% отмечалось клинически приемлемое восстановление волос при повторных обзорных фотографиях. Это преимущественно женщины с I типом алопеции по E. Ludwig и мужчины с I–IV типами по J. Hamilton. Неудача (появление небольшого количества vellus-волос), как правило, отмечалась у мужчин с поздними формами (VI, VII, VIII по J. Hamilton) и у женщин постменопаузального возраста с III типом алопеции по E. Ludwig. Нужно отметить, что при 2-кратном применении в сутки 5%-ного миноксидила у мужчин и 2% у женщин или однократном использовании 3,5–5%-ного миноксидила у женщин к 3-й неделе отмечалось усиление выпадения волос, которое длилось 2–4 недели. Повторное выпадение отмечалось после 9–10-й недели применения миноксидила как реакция синхронизации, описанная в инструкции по применению препарата. В период повторной синхронизации 10% пациентов отказались применять миноксидил. В этот период важно пациенту оказывать психологическую поддержку, т. к. при виде обильного выпадения не только взрослых стержневых волос, но и коротких, вновь выросших, пациентов может охватывать паника, поэтому важно доступным языком объяснить весь механизм данной синхронизации. У 25% пациентов отмечалась синхронизация и после 6 месяцев применения миноксидила. Нужно отметить, что, несмотря на выраженные повторные реакции синхронизации, у 90% больных отмечалось косметически приемлемое восстановление волос на голове при повторных обзорных фотографиях. Те пациенты, которые прекратили применение миноксидила и через некоторое время (6–12 мес.) вновь стали его использовать, к сожалению, клинически приемлемый результат через год терапии отмечался лишь у 15%. Из побочных эффектов мы наблюдали у 4 женщин гипертрихоз височных зон и щек и у 2 – на подбородке. При этом следует отметить, что у всех этих боль-

ных изначально отмечался гипертрихоз предплечий, голей, верхней губы. При сравнении групп пациентов с I, II типом алопеции по E. Ludwig и с I–IV типами по J. Hamilton, получавших в I группе наружно только миноксидил 2 раза в сутки и во II группе – миноксидил и наружный антиандроген, синхронизация в I группе наступала раньше на 2–3 недели и обильнее в отличие от II. Через год терапии (включая препараты внутрь, мезотерапию и/или ФТ) в обеих группах отмечалось около 65–70% клинически приемлемого восстановления волос при обзорных фотографиях. Что касается терапии АГА, здесь, по нашим наблюдениям, миноксидил играет больше вспомогательную роль при стационарной и регрессирующей стадии заболевания. При прогрессировании процесса лидирующую позицию, как и прежде, занимают ГКС. Результаты наших наблюдений во многом совпадают с другими опубликованными результатами наблюдений, исследований и сообщений.

Таким образом, можно сделать следующие выводы: миноксидил наиболее эффективен при АГА (за исключением пациентов с генетически неактивной СТ); миноксидил останавливает или существенно замедляет АГА, но не влияет на причину АГА (негативное действие ДГТ на ВФ), поэтому в комплексную терапию необходимо включать антиандрогенные препараты; терапия миноксидилом должна проводиться постоянно, пока ВФ к нему чувствительны; успех терапии зависит от раннего диагностирования и начала терапии АГА; метод повторных фототрихограмм на сегодняшний день является золотым стандартом в практике врача-трихолога; побочные эффекты, а именно гипертрихоз лица возможен у женщин с уже существующим гипертрихозом на каких-либо других участках тела; пациентам на первых этапах терапии необходима психологическая поддержка лечащего врача, чтобы не прерывалась терапия в периоды синхронизации на фоне применения миноксидила; лечение миноксидилом должно быть длительным, т. к. косметически приемлемое восстановление волос отмечается в среднем через 10–12 мес. от начала терапии. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Адашкевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. М.: Медицинская книга, Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000. / Adaskevich VP, Mydelets OD, Tikhonovskaya IV. Alopecia M.: Medical book, N. Novgorod: NGMA Publishing House, 2000.
- Аравийская Е.Р., Михеев Г.Н., Мошколова И.А., Соколовский Е.В. Облысение: Дифференциальный диагноз. Методы терапии. Под редакцией Е.В. Соколовского. С-Пб: Сотис. 2003. / Arabian ER, Mikheev GN, Moshkalova IA, Sokolovsky EV. Acne: Differential Diagnosis. Therapeutic methods. Edited by Sokolovsky EV. S-Pb: Sotis. 2003
- Вавилов В.В. Миноксидил безусловный активатор роста волос. Вестник трихологии, www.trichology.pro/ / Vavilov VV. Minoxidil: an unconditional hair growth activator. *Vestnik Trikhologii*, www.trichology.pro/.
- Ткачев В.П. Материалы курса «Трихология». 2015. / Tkachev VP. Materials of Trichology Course. 2015
- Гостроверхова И.П. Дисс. к.м.н. Комбинированная терапия очаговой алопеции. Москва. 2011. / Gostroverkhova IP. Diss. of Ph.D in medicine. Combination therapy of focal alopecia. Moscow. 2011
- История появления миноксидила. www.Medicinform.net/ / The history of development of minoxidil. www.Medicinform.net
- Scarinci F, Mezzana P, Pasquini P et al. Central chorioretinopathy associated with topical use of minoxidil 2% for treatment of baldness. *Cutan Ocul Toxicol*, 2011, 31(2): 157–159.
- Каюмов С.Ф. www.trichology.pro/ / Kayumov SF. www.trichology.pro/

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, EphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ФОРМАХ НАРУШЕНИЙ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ПЕРФУЗИИ

В статье представлены результаты многолетнего проспективного клинического исследования по изучению маточно-плацентарного и плодового кровотока у беременных. В исследовании проведен отдельный углубленный анализ изолированных нарушений кровотока в бассейне маточных артерий по доплерометрическим данным после 18 недель гестации. Выявлена связь нарушения маточно-плацентарной перфузии с очагами хронической инфекции различной локализации в организме беременной. Проведен сравнительный анализ корригирующей терапии при нарушениях маточно-плацентарной перфузии, включающий выявление и санацию очагов персистирующей инфекции (в т. ч. бессимптомных ее форм), а также применение препаратов, влияющих на тонус сосудистого русла и реологические свойства крови. Показана эффективность препарата дипиридамола при идиопатических нарушениях маточно-плацентарной перфузии.

Ключевые слова: доплерометрия, беременность, нарушения кровотока, маточные артерии, дипиридамола.

V.A. KAPTILNIY, PhD in medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

THE EFFECTIVENESS WHEN USE OF DIPYRIDAMOLE (CURANTIL) IN IDIOPATHIC FORMS OF VIOLATION OF UTERO-PLACENTAL PERFUSION

The article presents the results of long-term prospective clinical research on uteroplacental and fetal blood flow of pregnant women. In the research they made a special in-depth analysis of single disturbance of blood flow in uterine artery basin according to Doppler measure data after 18-week gestation. They connect uteroplacental perfusion disturbance with chronic infection nidi (focus) of different location in the organism of pregnant woman.

They made comparative analysis of correcting therapy, when there is an uteroplacental perfusion disturbance, including detection and elimination of persistent infection nidi (asymptomatic forms as well), and also application of medicaments that influence vascular tone and rheological properties of blood. They showed efficiency of Diripidamol when used for idiopathic disturbances of uteroplacental perfusion.

Keywords: doppler measure, pregnancy, blood flow disturbance, uterine arteries, dipiridamol.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока в современном акушерстве является неотъемлемой частью оценки состояния фетоплацентарной системы. Изменение гемодинамических показателей является отражением множества патологических состояний со стороны матери и плода [1]. В то же время изменение перфузионных индексов является неспецифическим проявлением той или иной патологии. Однако в целом ряде случаев изменение гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» предшествует клинической манифестации патологического процесса, являясь ранним маркером патологии [2–4].

На сегодняшний день остается открытым вопрос о необходимости скринингового доплерометрического обследования беременных. Однако традиционно остаются показаниями для исследования маточно-плацентарного и плодового кровотока экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности: гипертензивные расстройства, преэклампсия, гипотония, заболевания почек, коллагенозы, сосудистые заболевания, сахарный диабет, синдром внутриутробной задержки роста плода, маловодие, многоводие, многоплодие, резус-сенсibilизация [5].

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока остается приоритетным методом диагностики функционального состояния фетоплацентарной системы до 26 недель беременности, когда оценка биофизического профиля плода еще не производится, а кардиотокографическое исследование плода неинформативно [6].

Наибольшее распространение в клинической практике получила следующая классификация нарушений гемодинамических показателей [7]:

I А степень – нарушение маточно-плацентарного кровотока (маточные артерии) при сохранении плодово-плацентарного кровотока (артерия пуповины), I Б степень – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном. II степень – сочетание нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, но не достигающее критических значений (сохранен диастолический кровоток). III степень – критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (нулевой или ретроградный диастолический кровоток при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном).

В ряде исследований показана зависимость между изменениями показателей маточно-плацентарной перфузии и синдромом внутриутробной задержки развития

плода. При одностороннем снижении маточно-плацентарного кровотока внутриутробная задержка роста плода отмечается в 67% наблюдений, при билатеральном снижении кровотока – в 97%. При одновременном снижении маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока внутриутробная задержка роста плода развивается почти в 100% наблюдений [2, 3, 6, 7].

Стоит отметить, что наиболее часто в клинической практике наблюдается одностороннее нарушение маточно-плацентарной перфузии, однако данное состояние не уточняется вышеуказанной классификацией. Например, при развитии преэклампсии нарушение маточно-плацентарного кровотока в 70% случаев наблюдается с одной стороны [2, 3]. Причем это касается как увеличения резистентности кровотока, так и изменения профиля самой спектрограммы [8–10].

Также данная классификация не учитывает отдельного и сочетанного нарушений плодового кровотока (средне-мозговая артерия), хотя централизация кровотока может быть первым и единственным симптомом гипоксического состояния плода [11]. Изменения качества самой спектрограммы также не входят в данную классификацию.

Представляет большой научный интерес изучение маточно-плацентарного кровотока до 18–20 нед. беременности: ряд исследований подтверждает высокую прогностическую значимость нарушения гемодинамики в бассейне маточных артерий, при которых возрастает частота развития преэклампсии и развития синдрома внутриутробной задержки роста плода [4, 12–14]. В ряде исследований также показана высокая эффективность применения низких доз аспирина для предотвращения развития преэклампсии [15, 16], данные последнего метаанализа нарушений доплерометрических показателей в первом триместре в маточных артериях включали 55 974 пациентки [17].

Однако по обзору научной литературы нет исчерпывающих данных о структуре этиологических факторов нарушения плодовой и маточно-плацентарной перфузии при беременности низкого риска (физиологически протекающей беременности). Соответственно, нет патогенетически обоснованного подхода к терапии вышеуказанных нарушений.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось изучение спектрограмм маточно-плацентарного и плодового кровотока при физиологически протекающей беременности, выявление связи нарушения кровотока с инфекционными процессами различной локализации в организме беременной, выявление т. н. идиопатических форм нарушения маточно-плацентарной перфузии; выявление негативного влияния нарушений гемодинамических показателей на течение и исход беременности, выбор оптимальной лечебной тактики.

В связи с поставленной целью были сформулированы следующие задачи: провести скрининговое исследование гемодинамических показателей у беременных при физиологически протекающей беременности, выделить груп-

пы с нарушениями маточно-плацентарной и плодовой перфузии, провести углубленный анализ состояния матери и фетоплацентарного комплекса данных подгрупп, выявить зависимость нарушений маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики с возможными этиологическими факторами инфекционно-воспалительной природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено скрининговое доплерометрическое исследование и анализ спектрограмм маточно-плацентарного и плодового кровотока у 357 беременных. Исследование проводилось в различные сроки гестационного периода начиная с 19–20 нед. беременности. Акцент был сделан на изучение изменений маточно-плацентарной перфузии при беременности низкого риска.

Маточные артерии выводились по традиционной методике, исследование проводилось билатерально, регистрация кровотока осуществлялась как непосредственно в маточных, так и в аркуатных артериях. За конечный результат бралось среднее значение от трех последовательных измерений. Разделение кровотока в маточной и аркуатной артериях преследовало своей целью разделить более высокие пульсационные индексы (маточная артерия) и более низкие (аркуатная артерия) для углубленного анализа изменений систолической пульсовой волны и скорости диастолического кровотока.

Для оценки состояния кровотока использовались следующие «угол-независимые показатели»: систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), также оценивался пульсационный индекс. За основу оценки маточно-плацентарной перфузии бралось систолодиастолическое отношение. Отдельному анализу подвергались систолическая и диастолическая скорость кровотока.

Критериями исключения из исследования являлись: гипертензивные расстройства у беременной, в т. ч. преэклампсия, гипотония, заболевания соединительной ткани, патология почек, коллагенозы, сахарный диабет, резус-сенсibilизация, нарушения в системе гемостаза. Таким образом, исследование проводилось среди физиологической беременности низкого риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным скринингового обследования среди 375 беременных, отсутствие нарушения доплерометрических показателей было выявлено у 314 (83,7%), у 53 беременных (14,1%) были выявлены какие-либо нарушения гемодинамических показателей. То есть более чем каждая седьмая беременная, пришедшая на плановое УЗИ-обследование, без выраженных жалоб и ухудшения самочувствия имела те или иные гемодинамические нарушения. Распределение нарушений показано в *таблице 1*.

В неклассифицированные нарушения гемодинамических показателей вошел один случай сочетания нарушений кровотока в среднемозговой и правой маточной артерии.

Как видно из представленных данных, наибольшее число нарушений кровотока в системе «мать – плацента –

Таблица 1. Нарушение гемодинамических показателей (n = 53)

	n	%
Нарушение маточно-плацентарной перфузии (Ia), включая односторонние изменения гемодинамики (маточные артерии)	36	67,9
Нарушение плодово-плацентарного кровотока (Ib), (артерия пуповины)	10	18,9
Сочетанное нарушение плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока (II) (маточная артерия и артерия пуповины)	5	9,4
Критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (III)	1	1,9
Неклассифицированные сочетания нарушений	1	1,9

плод» составило нарушение маточно-плацентарной перфузии (67,9%), причем подавляющее большинство – одностороннее нарушение (94,4%). Здесь необходимо отметить, что критическое состояние плода было отмечено при наличии жалоб со стороны пациентки на ухудшение шевеления плода.

В таблице 2 представлены гемодинамические нарушения в бассейне маточных артерий.

Таблица 2. Нарушение маточно-плацентарной перфузии (n = 36)

	n	% внутри группы
В бассейне левой маточной артерии	24	66,7
В бассейне правой маточной артерии	10	27,7
Билатеральное нарушение	2	5,6

Как видно из представленных данных, основная масса изменения кровотока происходила в левой маточной артерии (66,7%) против правой (27,7%). Асимметричное нарушение гемодинамических показателей можно объяснить анатомическим фактором – декстропозицией увеличенной матки, что приводит к изменению угла отхождения маточной артерии и повышению резистентности в ней. При неосложненной беременности данные изменения незначительны и не приводят к ухудшению маточно-плацентарной перфузии, однако с ростом беременной матки угол отхождения маточной артерии увеличивается, существенную роль в изменении маточно-плацентарного кровотока, как показало исследование, играет морбидный фон, создающий основу к реализации предрасполагающих неблагоприятных анатомических факторов. Данное объяснение асимметричного нарушения кровотока находит подтверждение в исследовании с проведением мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием, при котором было выявлено более частое отхождение маточной артерии справа под углом более 90° [18].

Анализ частоты первичного нарушения маточно-плацентарной перфузии проводился с 18–19-й недели беременности, частота данного распределения показана на рисунке 1. Как видно из представленных данных, максимальная частота гемодинамических нарушений в бассейне маточных артерий выявлялась на 32-й неделе гестации (± 3 дня). Данный срок выявления нарушений маточно-плацентарной перфузии может быть объяснен максимальным напряжением компенсаторных и адаптационных механизмов организма беременной, а также переходом компенсированного состояния в субкомпенсированное.

В каждом отдельном случае проводился углубленный анализ кривых скоростей кровотока в бассейне маточных артерий. Во всех случаях кривые скоростей кровотока характеризовались двуфазностью с выраженной систолической пикообразной волной и высокой диастолической скоростью, однонаправленностью кровотока во всех фазах сердечного цикла (рис. 2).

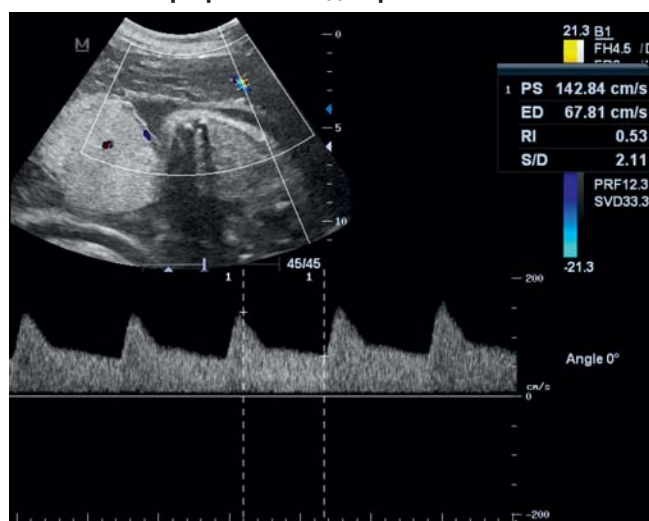
На рисунке 2 представлена спектрограмма нормального кровотока в маточной артерии и численные выражения гемодинамических показателей. При анализе доплерограммы обращает на себя внимание пикообразный систолический импульс, высокий равномерный диастолический кровоток с умеренным преобладанием в ранней диастолической фазе относительно конечной диастолической. Систолидиастолическое соотношение соответствует норме для данного срока беременности: 2,11 (норма $\leq 2,6$).

На рисунке 3 представлена спектрограмма одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии. При анализе доплерограммы обращает внимание повышение резистентности кровотока (преимущественно за счет снижения диастолического компонента), систолидиастолическое отношение 3,35 (норма $\leq 2,4$). Диастолический кровоток сохранен, равномерный.

На рисунке 4 представлена спектрограмма одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии – систолидиастолическое отношение 3,89 (норма $\leq 2,6$). При анализе профиля спектра кровотока обращает внимание неравномерность диастолической составляющей с формированием дикротической выемки в раннюю диастолическую фазу, амплитуда дикротической выемки соответствует уровню конечной диастолической скорости кровотока. Диастолический кровоток сохранен на протяжении всей фазы.

Рисунок 1. Частота выявления гемодинамических нарушений в маточных артериях

Рисунок 2. Спектрограмма нормального кровотока в маточной артерии в 27 нед. беременности



На *рисунке 5* представлена спектрограмма выраженного одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии – систолидиастолическое отношение 11,25 (норма $\leq 2,6$). При анализе профиля спектра кровотока обращает внимание неравномерность диастолической составляющей с формированием выраженной дикротической выемки в раннюю диастолическую фазу, амплитуда дикротической выемки в ряде кардиоциклов превышает уровень конечной диастолической скорости кровотока. Диастолический кровоток сохранен, однако достигает крайне низких значений в конечную фазу (4,8 см/с), нулевой и реверсивный кровоток не регистрируется.

Необходимо отметить, что изолированное нарушение кровотока в маточных артериях далеко не всегда приводит к нарушению перфузии в артерии пуповины вследствие анатомической разобщенности сосудов материнского и плацентарного кровотока. В то же время сохранение низких резистентных свойств кровотока в артериях пуповины (при нарушенном кровотоке в бассейне маточных артерий) вовсе не означает отсутствия начальных стадий нарушения состояния плода. Дебют напряжения компенсаторных механизмов плодового кровотока и перехода их в декомпенсированное состояние могут найти отражение в централизации кровотока плода – изменении мозговой гемодинамики плода [11, 19].

Необходимо выделить основные патогенетические причины нарушения перфузионных показателей, повышения резистентности кровотока. К ним относятся: изменения со стороны коагулологических свойств крови (что приводит к изменению текучести крови, ее ламинарных свойств), изменения количества сосудов, преимущественно малого диаметра (инфаркты и тромбозы), уменьшение диаметра сосудов (васкулопатии различного генеза) и спазм артериол [20].

Именно спазм сосудов преимущественно играет ключевую роль в нарушении гемодинамики у обследуемого контингента женщин: повышается резистентность кровотока за счет снижения диастолического компонента. Углубленное обследование всех пациенток с нарушением

Рисунок 3. Спектрограмма нарушений кровотока в маточной артерии в 37 нед. беременности

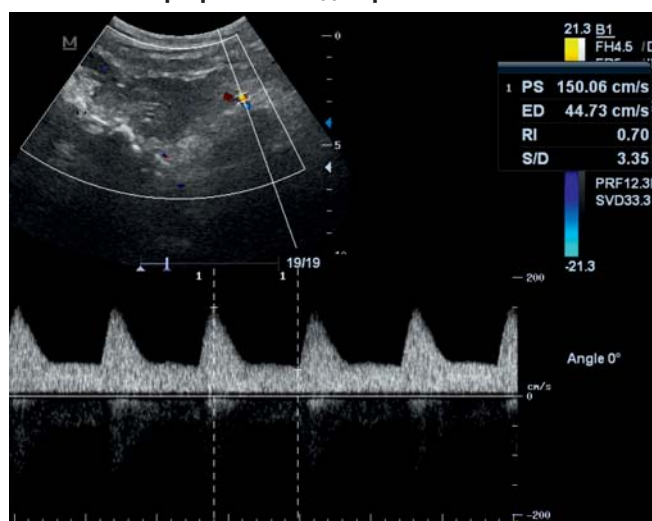


Рисунок 4. Спектрограмма нарушений кровотока в маточной артерии в 23 нед. беременности

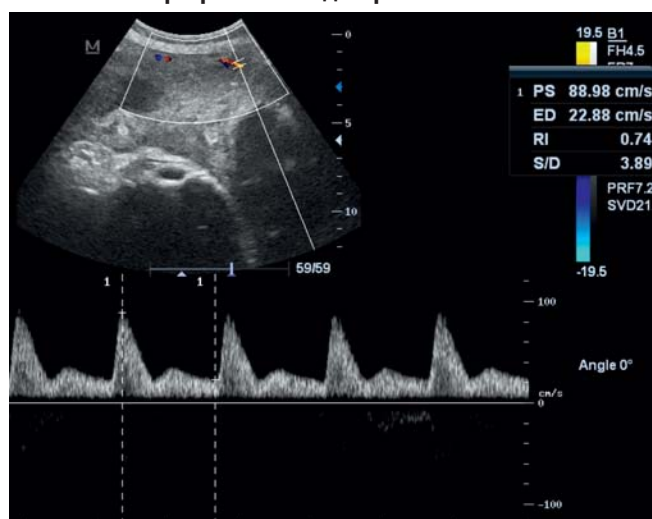


Рисунок 5. Спектрограмма выраженных нарушений кровотока в маточной артерии в 25–26 нед. беременности



материнско-плацентарного кровотока исключало наличие коагулопатий различного генеза по данным расширенной гемостазиограммы и тромбоэластограммы. В свою очередь, отсутствие изменений со стороны свертывающей и противосвертывающих систем крови позволило назначать пациенткам препарат, воздействующий на тромбоцитарное звено гемостаза (дипиридамола). Инфаркты и тромбозы преимущественно маточно-плацентарного ложа были исключены по данным клинического осмотра и патоморфологического исследования последа. Все системные васкулопатии (в т. ч. преэклампсия) также исключались при первичном обследовании пациенток.

При детальном изучении клинико-анамнестических и лабораторных данных у обследованного контингента беременных с первичным изолированным нарушением маточно-плацентарной перфузии был выявлен ряд бессимптомных и малосимптомных форм инфекционно-воспалительных процессов различной локализации. В первую очередь это касалось лор-органов (хронический тонзиллит, хронический ринит, хронический синусит, хронический тубоотит) – 33,3% и мочевыводящих путей (бессимптомная бактериурия) – 28,6%. В ряде случаев выявлялся идиопатический (без установленной этиологии) характер нарушения маточно-плацентарной перфузии – 28,6%. В 9,5% случаев наблюдалось сочетание хронической инфекции лор-органов с бессимптомной бактериурией. Таким образом, основными факторами изолированного нарушения кровотока в маточных артериях явились экстрагенитальные очаги хронической инфекции (71,4%), что является главной предпосылкой к углубленному обследованию данного контингента пациенток: консультация лор-врача, контроль стерильности мочи до родов.

Возникновение транзиторных гемодинамических нарушений при наличии очагов хронической инфекции объясняет теория дистанционного действия бактериальных экзотоксинов. Опосредованное прессорное действие на мышечный компонент сосудистой стенки оказывают экзотоксины живых бактерий (обладающие иммуногенностью), действующих через клетки иммунной системы (макрофаги, тучные клетки), тем самым стимулируя последние к выбросу цитокинов, которые и оказывают вазопрессорное действие [21].

Появление дикротической выемки как одного из наиболее неблагоприятных факторов также объясняется прессорным действием на сосуд, но на фоне сниженной ответной реакции сосудистой стенки на пульсовую волну, когда происходит задержка ее реагирования, что, в свою очередь, приводит к падению скорости кровотока в раннюю диастолическую фазу. Растяжимость сосудистой стенки с точки зрения биофизики является главным фактором снижения резистентности кровотока [22]. Таким образом, с нарастанием градиента скорости в систолу энергия пульсовой волны переходит не в растяжение сосуда, а аккумулируется в его стенке без необходимого увеличения его диаметра, а в раннюю диастолическую фазу на спаде пульсовой волны сосуд с запозданием реализует накопленную потенциальную энергию, что графически выражается в появлении дикротической выемки на спектрограмме.

При выявлении нарушения гемодинамических показателей обследуемому контингенту женщин была предложена этиотропная терапия (санация очагов хронической инфекции) и патогенетическое лечение (дипиридамола 75 мг/сут в 3 приема), ряд женщин отказались от предложенной терапии. Эффект от терапии оценивался через 10–15 дней от ее начала по изменению доплерометрических показателей. Распределение эффективности терапии показано в *таблице 3*. Этиотропная терапия бессимптомной бактериурии включала фосфомицин трометамол 3 г однократно, с последующим контролем стерильности мочи до родов, терапия воспалительных очагов лор-органов назначалась оториноларингологом, включала в себя местное антисептическое и физиотерапевтическое лечение, по показаниям проводилась антибактериальная терапия (амоксиклав/клавуланат 375 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней).

Как видно из представленных данных, самый неблагоприятный исход (отсутствие улучшения гемодинамических показателей) наблюдался в подгруппе женщин без какой-либо терапии (25,0%).

Достоверно высокий показатель эффективности лечения наблюдался в подгруппе женщин, получавших как изолированную этиотропную терапию, так и одновременно этиотропную и патогенетическую терапию (по 17,9% в обеих подгруппах).

Оказался достаточно низкий процент эффективности изолированного патогенетического лечения без санации инфекционно-воспалительных очагов (5,6%), а также низкий процент эффективного патогенетического лечения на фоне неэффективного этиотропного лечения (10,7%).

Таблица 3. Распределение эффективности терапии по данным доплерометрии

Сочетание форм проводимой терапии среди пациенток с выявленными очагами хронической инфекции	n = 28	%
Эффективное сочетанное этиотропное и патогенетическое лечение	5	17,9%
Эффективное этиотропное лечение (без патогенетического)	5	17,9%
Эффективное патогенетическое лечение (без этиотропного)	2	7,1%
Неэффективное патогенетическое лечение (без этиотропного)	3	10,7%
Эффективное патогенетическое лечение на фоне неэффективного этиотропного лечения	3	10,7%
Неэффективное этиотропное лечение (без патогенетического)	3	10,7%
Отсутствие терапии (положительная динамика в данной подгруппе не наблюдалась)	7	25,0%
Сочетание форм проводимой терапии среди пациенток с идиопатическими формами нарушения гемодинамики	n = 8	%
Эффективное патогенетическое лечение	3	37,5%
Отсутствие патогенетического лечения (положительная динамика в данной подгруппе не наблюдалась)	3	37,5%
Неэффективное патогенетическое лечение	2	25,0%

Однако в группе пациенток с идиопатическими формами нарушений маточно-плацентарной перфузии патогенетическое лечение оказалось эффективным в 37,5% случаев.

Таким образом, при выявлении нарушений гемодинамики в бассейне маточных артерий необходимо проводить прицельный поиск этиологического фактора и принимать меры по его ликвидации. Остается дискуссионным вопрос о необходимости добавления к этиотропному лечению патогенетического компонента – препарата, обладающего антиагрегационным, антиадгезивным и артериодилатирующим действием (дипиридамола), поскольку процент эффективности лечения определяется этиотропной терапией и не повышается при добавлении дипиридамола.

В то же время, как показало исследование, изолированное назначение дипиридамола (без этиотропного лечения) является крайне малоэффективным (7,1%). В то же время в группе женщин с идиопатическим характером нарушения маточно-плацентарной гемодинамики назначение дипиридамола продемонстрировало более высокий процент эффективности (37,5%).

ВЫВОДЫ

1. По данным скринингового обследования физиологически протекающей беременности низкого риска

выявлена высокая частота гемодинамических нарушений в системе «мать – плацента – плод» (14%), с наибольшей частотой выявлялось снижение перфузионных показателей маточно-плацентарного кровотока (67,9%) с почти абсолютным преобладанием одностороннего нарушения.

2. Выявлена высокая корреляционная зависимость между снижением маточно-плацентарного кровотока (при физиологически протекающей беременности) и наличием очагов хронической инфекции экстрагениальной локализации (71,4%).
3. Преобладающими очагами хронического инфекционного процесса (71,4%) являлись бессимптомная бактериурия и заболевания лор-органов.
4. При обнаружении нарушений гемодинамических показателей в бассейне маточных артерий (во II–III триместре беременности низкого риска) необходим прицельный поиск и этиотропная терапия очагов хронической инфекции.
5. При идиопатических формах нарушений маточно-плацентарной перфузии показано патогенетическое лечение, препаратом выбора можно считать дипиридабол в дозировке 75 мг/сут в три приема.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nicolaides K, Rizzo G, Hecher K, Ximenes R. Doppler in Obstetrics, 2002 by The Fetal Medicine Foundation. URL: <https://fetalmedicine.org/var/uploads/Doppler-in-Obstetrics.pdf>.
2. Гудмундссон С. Значение доплерометрии при ведении беременных с подозрением на внутриутробную задержку развития плода. *Ультразв. диаг. в акуш., гинекол. и педиатр.*, 1994, 1: 15–25. / Gudmundsson S. The significance of Doppler in the management of pregnant women with suspected intrauterine fetal growth retardation. *Ultrasound diagnosis in obstetrics, gynecology and pediatrics*, 1994, 1: 15–25.
3. Розенфельд Б.Е. Роль доплерометрии в оценке состояния плода во время беременности. *Ультразвук. диагностика*, 1995, 3: 21–26. / Rozenfel'd B. E. The role of Doppler in the assessment of the fetus during pregnancy. *Ultrasound diagnosis*, 1995, 3: 21–26.
4. Albu A, Anca A, Horhoianu V, Horhoianu I. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*, 2014 Jun 15, 7(2): 165–171. Epub 2014 Jun 25.
5. Медведев М.В., Курьяк А., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. Практическое руководство. М.: Реальное время, 1999. 160 с. / Medvedev M.V., Kur'yak A., Judina E.V. Doppler ultrasound in obstetrics. Practical guide. M.: Real'noe vremya, 1999. 160 p.
6. Медведев М.В. Допплерографическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока. М.: Видар, 1996. II: 256–279. / Medvedev M.V. Doppler examination uteroplacental and fetal blood flow. M.: Vidar, 1996. II: 256–279.
7. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: ВИДАР, 1996, том 2: 257–275. / Mit'kov V.V. Clinical guidelines for ultrasound diagnostics. M.: VIDAR, 1996, vol 2: 257–275.
8. Стрижаков А.Н. Клинико-диагностическое значение оценки кровотока в системе мать – плацента – плод при ОПГ-рестозе. *Акуш. и гинек.*, 1993, 3: 12–14. / Strizhakov AN. Clinical diagnostic value assessment of blood flow in the mother-placenta-fetus at OPG-gestosis. *Obstetrics and Gynecology*, 1993, 3: 12–14.
9. Сидорова И.С. и соавт. Состояние новорожденных в зависимости от пренатальных показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 1995, 4: 14–18. / Sidorova IS et al. Neonatal status depending on prenatal indicators of fetoplacental and uteroplacental blood flow. *Russian journal Perinatology and pediatrics*, 1995, 4: 14–18.
10. Охалкин М.Б. и соавт. Прогноз позднего гестоза и задержки роста плода по данным доплерометрии. *Ультразвук. диагн. в акуш., гинек. и педиатрии*, 1993, 1: 42–45. / Okhapkin MB et al. Forecast late gestosis and fetal growth retardation according to Doppler. *Ultrasound. diagn. in obstetrics, gynecology and pediatrics*, 1993, 1: 42–45.
11. Демидов Б.С., Воронкова М.А. Особенности мозгового кровотока плода при компенсированных формах плацентарной недостаточности. *Ультразвук. диагност. в акуш., гинек. и педиатр.*, 1994, 3: 48–53. / Demidov BS, Voronkov MA. Features fetal cerebral blood flow with compensated forms of placental insufficiency. *Ultrasound diagnosis in obstetrics, gynecology and pediatrics*, 1994, 3: 48–53.
12. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Llubra E, Gratacos E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*, 2014 Oct 24.
13. Barati M, Shahbazian N, Ahmadi L, Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery Doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *J Res Med Sc*, 2014 Jun, 19(6): 515–9.
14. Li N, Ghosh G, Gudmundsson S. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23–24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014 Dec, 93(12): 1276–81. doi: 10.1111/aogs.12488. Epub 2014 Sep 21.
15. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14–16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J*, 2005 Oct, 46(5): 826–31.
16. Talari H, Mesdaghinia E, Abedzadeh Kalahroudi M. Aspirin and preeclampsia prevention in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Iran Red Crescent Med J*, 2014 Aug, 16(8): e17175. doi: 10.5812/ircmj.17175. Epub 2014 Aug 5.
17. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014 May, 43(5): 500–7. doi: 10.1002/uog.13275. Epub 2014 Apr 4.
18. Зеленюк Б.И., Адамьян Л.В., Мурватов К.Д., Обельчак И.С. Оптимизация эмболизации маточных артерий при помощи КТ-ангиографии. *Земский врач*, 2012, 6(17): 24–26. / Zelenyuk BI, Adamyan LV, Murvatov KD, Obelchak IS. Optimization of uterine artery embolization using CT angiography. *Zemskiy vrach*, 2012, 6(17): 24–26.
19. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Издательский дом Видар-М, 2000. 112 с. / Ageeva MI. Doppler studies in obstetric practice. M.: Publishing House Vidar-M, 2000. 112 p.
20. Фундаментальная и клиническая физиология. Под ред. А. Камкина и А. Каменского. М.: Academia, 2004. 1080 с. / Basic and clinical physiology. Ed. A. Kamkina and Kamenskii M.: Academia, 2004. 1080.
21. Коротяев А.И. Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. 5-е изд. ГЭОТАР-Медиа, 2012. 760 с. / Korotyaev AI, Babichev SA Medical microbiology, immunology and virology. 5th ed. GEOTAR Media, 2012. 760 p.
22. Антонов В.Ф., Черныш А.М., Козлова Е.К. Медицинская и биологическая физика. ГЭОТАР-Медиа, 2013 г. 648 с. / Antonov VF, Blackie AM, Kozlov EK. Medical and Biological Physics. GEOTAR-Media, 2013. 648 p.

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство¹
Антиагрегант¹

Курантил® N 25 таблетки 25 мг № 120

Курантил® N 75 таблетки 75 мг № 40



Препятствует
образованию
тромбов¹



Снижает риск
плацентарной
недостаточности¹



Нормализует
венозный
отток¹



Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамо́л). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (>1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофиллина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамо́л при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамо́л усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, заливая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® N в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® N в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамо́ла составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® N25 (ПН013897/01-280312 и ПН013897/01-290514), Курантил® N75 (ПН013899/01-280312 и ПН013899/01-040614)



ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА КОЖУ

КАК КОМПОНЕНТ ЗДОРОВОГО СТАРЕНИЯ

Здоровое старение (anti-aging; антистарение) предполагает профилактику заболеваний и нетрудоспособности, сохранение высокой ментальной и физической активности, поддержание смысла и цели жизни. Женщины отказываются стареть и хотят выглядеть моложе как можно дольше. Кожа является единственным органом, состояние которого можно оценить визуально, своеобразным зеркалом, отражающим происходящие в организме возрастные изменения и состояние здоровья в целом. Все закономерные возрастные процессы на клеточном уровне происходят в коже, поэтому ее часто используют в качестве удобной модели для изучения биологических механизмов старения человека в целом [1].

Увеличение продолжительности жизни и стабильный возраст наступления менопаузы привели к тому, что современные женщины все большее число лет проводят в постменопаузе. К непосредственным эффектам связанного с менопаузой снижения уровня половых гормонов относят потерю фертильности, вазомоторные симптомы, а к долговременным – остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и старение кожи, являющееся предметом выраженного дискомфорта, особенно для женщин [2, 3].

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, кожа, дроспиренон, эстрадиол.

S.V. YURENEVA, MD, L.M. ILYINA, PhD in medicine

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
EFFECT OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY ON THE SKIN AS A COMPONENT OF HEALTHY AGING

Healthy aging (anti-aging) involves the prevention of illness and disability, keeping mental and physical activity in tip-top shape, maintaining the meaning and purpose of life. Women refuse to age and want to look younger as long as possible. The skin is the only organ which condition can be assessed visually, a peculiar mirror that reflects age-dependent changes that take place in the human body and the state of health as a whole. All regular age-dependent changes that occur at the cellular level happen in the skin, therefore, it is often used as a convenient model for studying the biological mechanisms of human aging as a whole [1].

An increase in life expectancy and a stable age of menopause has led to the fact that modern women spend more and more years in postmenopausal state. The direct effects of menopause-related sex hormone production slowing down include loss of fertility, vasomotor symptoms, and the long-term ones such as osteoporosis, cardiovascular disease (CVD) and skin aging, which causes marked discomfort, especially for women [2, 3].

Keywords: menopausal hormonal therapy, skin, drospirenone, estradiol.

С помощью разнообразных и постоянно совершенствующихся профилактических и лечебных мер, направленных на купирование внутренних и внешних признаков старения кожи, современная дерматокосметология открывает перед женщинами уникальные возможности антистарения [4, 5]. В последние годы исследователи уделяют все больше внимания эффектам половых стероидов на кожу и вопросам возможного профилактического влияния менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на процессы старения кожи [3, 6]. В настоящее время трудно представить женщин, которым удастся в среднем возрасте поддерживать молодую выглядящую кожу в отсутствие эстрогенов [6]. Чаще всего оптимальный эстетический результат обеспечивает комбинация нескольких методов, направленных на основные патофизиологические механизмы старения кожи, включающие тщательный уход.

В данном обзоре представлены современные знания о роли эстрогенов в процессах старения кожи и заживления ран. Особое внимание уделено постоянно расширяющимся возможностям клинического вмешательства в эти процессы, в т. ч. влиянию МГТ.

СТАРЕНИЕ КОЖИ И ФАКТОРЫ РИСКА

С возрастом человеческая кожа претерпевает глубокие закономерные изменения, связанные с атрофией всех ее слоев (эпидермиса, дермы и гиподермы), которые проявляются в уменьшении ее толщины и уплощении зоны эпидермально-дермального соединения. Гистологические изменения в коже включают беспорядочную десквамацию отдельных участков эпидермиса, уменьшение гидратации из-за потери интерстициального внеклеточного матрикса, нарушение продукции фибробластами гликозаминогликанов (ГАГ), дезинтеграцию коллагена и др. [7]. Клинически это проявляется в увеличении числа и глубины морщин, повышении сухости и чувствительности, снижении упругости и эластичности, развитии дряблости и образовании свисающих складок, связанных в том числе со снижением содержания подкожного жира.

Старение сопровождается прогрессивным снижением функциональных и резервных возможностей всех структурных элементов кожи, является комплексным процес-

сом и результатом влияния как немодифицируемых (хронологическое старение, этническая принадлежность и закономерные анатомические изменения), так и модифицируемых факторов, которые также могут ускорять эти нарушения [8]. К последним относятся: курение, уменьшающее эластичность кожи и кровоток и снижающее доставку питательных веществ; чрезмерное воздействие ультрафиолетовых лучей, приводящее к снижению содержания гиалуроновой кислоты в соединительной ткани и влажности кожи; чрезмерные физические нагрузки; хронический стресс; снижение продолжительности и нарушение качества сна; недостаточное потребление фруктов и овощей и др. Накапливается все больше данных, что гипоестрогению у женщин в переходном периоде также можно отнести к модифицируемым факторам старения кожи [3].

Кожа служит первичным барьером для инвазии патогенных факторов, дегидратации и травматических повреждений, при этом признаки старения кожи являются наиболее ранними и отчетливыми, что может оказывать комплексное негативное действие на социальную активность, сексуальную функцию и ощущение общего благополучия женщин. Проведенный в Великобритании опрос показал, что 64% женщин, обратившихся в менопаузальные клиники, жаловались на крайне неприятные для них признаки старения кожи [8].

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ КОЖИ

Изучение возрастных морфологических изменений кожи показало, что у женщин они начинаются уже после 30 лет, т. е. задолго до появления других очевидных признаков старения, и усиливаются после 40 лет параллельно этапам старения репродуктивной системы [9]. После наступления менопаузы возрастные процессы в коже ускоряются, что коррелирует со снижением уровней эстрогенов в крови [3]. Показано, что гипоестрогения связана со многими клиническими изменениями (сухость, атрофия, морщины, плохое заживление ран и др.), развивающимися вследствие истончения эпидермиса, уменьшения количества коллагена, снижения влажности и гигроскопичных свойств, а также эластичности [10].

Старение во многом является результатом последовательного накопления реактивных форм кислорода (reactive oxygen species (ROS)), способных разрушать антиоксидантную защиту организма, что приводит к митохондриальной дисфункции, повреждению ДНК, нарушению обмена белков, липидов и углеводов [1, 11]. ROS способны нарушать многие важные клеточные функции – от пролиферации и дифференцирования до выживания клеток в целом, в т. ч. кожи.

Овариэктомия у животных широко используется для создания экспериментальной модели менопаузы у человека и демонстрирует многие признаки окислительного стресса за счет увеличения образования ROS и повреждения ДНК, а также развитие различной возрастной соматической патологии [12]. Введение экзогенных

эстрогенов при использовании экспериментальных моделей после овариэктомии демонстрировало четкие защитные эффекты на клеточном уровне в отношении кожи: снижение связанного с возрастом окислительного стресса, в т. ч. за счет перекисного окисления липидов в кератиноцитах крыс и апоптоза [13]. В других работах эстрогены нивелировали последствия окислительного повреждения человеческих кожных фибробластов и кератиноцитов, способствовали поддержанию нормального синтеза коллагена и клеточной пролиферации [11].

Эстрогены осуществляют свои эффекты, взаимодействуя с двумя ядерными рецепторами – эстрогеновыми рецепторами (ЭР) α и β , при этом их экспрессия в коже зависит от типа клеток и местоположения. Так, ЭР экспрессируются в большом количестве в эпидермисе, сальных волосяных фолликулах и потовых протоках и меньше – в дерме и самих потовых железах, однако все структурные элементы кожи находятся под негативным влиянием менопаузы. Экспрессия ЭР и их локализация крайне важны для поддержания нормальной функции кожи, особенно в постменопаузе, при этом сигнальные пути ЭР β выступают в качестве ключевого ингибитора процесса старения кожи [14], у лиц обоего пола экспрессия ЭР β в клетках эпидермиса снижается с возрастом [15]. Благодаря так называемой «интракринологии» [16] эстрогены могут локально синтезироваться в коже, поскольку ее клетки содержат все необходимые ферменты, участвующие в их метаболизме и продуцируемые клетками кожи и волосяными фолликулами [3, 14].

Получено множество доказательств того, что менопауза значительно ускоряет процессы старения кожи [8, 14, 17]. На фоне дефицита эстрогенов толщина кожи у женщин ежегодно снижается на 1,3%, а содержание коллагена – примерно на 2%, так что в течение первых 5 лет постменопаузы отмечается существенная потеря (на 30%) коллагена типа I и типа III, что происходит параллельно снижению костной массы [14]. Отмечено также различие в содержании отдельных подтипов коллагена у женщин в постменопаузе по сравнению с периодом пременопаузы – снижение соотношения коллагена типа III / типа I в дерме. Важно, что уменьшение толщины кожи и содержания коллагена более четко коррелирует с периодом дефицита эстрогена, чем с хронологическим возрастом женщин [3]. Кроме того, в постменопаузе кожа не только истончается, но и теряет свои вязкоупругие свойства (вязкоэластичность).

У ряда женщин в постменопаузе отмечается жирная пористая кожа, сопровождаемая акне, себореей и гирсутизмом. Это связано с тем, что по сравнению с эстрогенами уровень андрогенов снижается более плавно, поэтому в некоторых случаях может развиваться относительное преобладание содержания андрогенов, секретируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов. Назначение монотерапии эстрогенами оказывает ингибирующее влияние на активность сальных желез и снижает эти проявления, но использование комбинированного режима МГТ с «андрогенным» прогестагеном у женщин с интактной маткой может спо-

способствовать повышению секреции кожного сала и послужить причиной появления акне и себореи. Доказано, что активность кожных сальных желез зависит от уровня половых гормонов: эстрогены снижают число и величину этих желез, в то время как андрогены обладают обратным влиянием, стимулируя их секреторную активность.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Многие эффекты эстрогенов в отношении стареющей кожи были изучены при сравнении ее состояния у женщин в постменопаузе, использующих и не использующих МГТ. В раннем крупном популяционном исследовании First National and Health Nutritional Examination Survey (NHANES I) ($n = 3875$) с применением стандартизированного дерматологического исследования авторы продемонстрировали, что на фоне приема эстрогенов статистически значимо снижалась вероятность развития сенильной сухой кожи у женщин в постменопаузе (отношение рисков (OR) = 0,76, 95% ДИ 0,60–0,97) [18]. В течение последнего времени было проведено множество исследований с использованием объективных лабораторных методов (корнеометрии, теваметрии, себуметрии и др.), позволивших прояснить механизмы комплексного влияния МГТ на отдельные структурные компоненты кожи у женщин в переходном периоде и в постменопаузе и подтвердить, что состояние поверхности кожи, гигроскопичность, содержание коллагена в дерме и вязкоэластичность улучшаются при приеме эстрогенов [14, 19, 20].

Влияние на эпидермис. Получены убедительные данные об улучшении на фоне МГТ количественных и качественных характеристик эпидермиса, отмечаются усиление пролиферации корнеоцитов; улучшение способности удерживать влагу; нормализация характеристик липидов себума, свидетельствующих об улучшении барьерных функций и способности кожи противодействовать внешним агрессивным влияниям.

Пролиферация корнеоцитов. В стареющей коже митотическая активность клеток базального слоя эпидермиса снижается, что сопровождается замедлением процессов обновления формирующих роговой слой корнеоцитов и его утолщением. Кератиноциты – основные клетки эпидермиса кожи человека (до 90% от всех клеток) экспрессируют оба типа ЭР (ЭРа и ЭРb), в физиологических концентрациях эстрадиол особо повышает содержание ЭРb, индуцируя пролиферацию этих клеток [21]. Кроме того, подтверждено стимулирующее действие эстрадиола на кератиноциты за счет усиления экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и подавления апоптоза этих клеток, а также активизации важных регуляторных белков клеточного цикла – циклина D1 и D2 путем взаимодействия с мембранными рецепторами, что свидетельствует о важной роли негеномного пути эстрогенного влияния на пролиферацию клеток эпидермального слоя кожи [22, 23].

Улучшение гидратации. Ранее несколькими группами исследователей было проведено изучение влияния МГТ

на гидратацию эпидермиса, играющую важную роль в сохранении барьерной функции кожи [24–26]. Изучали показатель трансэпидермальной потери влаги (trans-epidermal water loss (TEWL)) не только в физиологических условиях (в одно и то же время суток при температуре +21°C и влажности воздуха 40–50%), но и при проведении высокочувствительного пластического окклюзионного стрессового теста (plastic occlusion stress test (POST)) [25] у женщин с длительностью постменопаузы от 2 до 6 лет (средний возраст – 52 ± 3 года), предъявлявших жалобы на повышенную сухость кожи. Было продемонстрировано повышение способности рогового слоя эпидермиса удерживать влагу на фоне приема эстрогенов по сравнению с таковой у контрольной группы женщин, что напрямую коррелирует с улучшением барьерных функций эпидермиса. Моргулис и соавт. в исследовании с участием 55 женщин в возрасте от 27 до 57 лет (средний возраст – $44,2 \pm 1,3$ года) с хирургической менопаузой провели корнеометрию с определением показателя TEWL и показали, что уровень гидратации кожи до начала лечения составлял в среднем $13,4 \pm 0,7$ у. е., что свидетельствовало о ее выраженной дегидратации, т. к. в норме он должен превышать 45 у. е. [27]. У получавших МГТ женщин нормализация показателя влажности кожи отмечалась к 6 мес. от начала приема и соответствовала физиологическим значениям, в то время как у пациенток сравнительной группы корнеометрические параметры за весь срок наблюдения оставались на крайне низком уровне.

F. Paquet et al. [28] изучали гигроскопические свойства рогового слоя эпидермиса путем измерения такого показателя, как уровень аккумуляции воды (rate of water accumulation (RWA)) у женщин в возрасте от 48 до 54 лет с «чувствительной» кожей при различных показателях влажности и температуры окружающего воздуха, а также на фоне приема МГТ. Авторы показали улучшение барьерной функции кожи по данным RWA за счет повышения ее влагоудерживающих свойств у женщин, получавших МГТ, по сравнению с таковой у женщин из контрольной группы (на 40% и 15% соответственно).

Нормализация характеристик липидного слоя. В нескольких исследованиях показаны изменения ультраструктурных характеристик покрывающего эпидермис липидного слоя у женщин в постменопаузе по сравнению с таковыми у женщин репродуктивного возраста, а также получающих и не получающих МГТ. Misra et al. выявили у женщин в постменопаузе недостаточное покрытие липидами подлежащих корнеоцитов кожи лица и ухудшение их ультраструктурных характеристик, при этом применение МГТ значимо улучшало эти количественные и качественные показатели до значений, сравнимых с таковыми у молодых женщин [29]. В вышеупомянутой работе Моргулис и соавт. [27] пациентки применяли комбинацию 1 мг эстрадиола (E2) + 2 мг антиандрогенного прогестина дроспиренона (ДРСП), выявлено улучшение показателей себуметрии, обусловленное пропитыванием жировой основой поверхностных слоев эпидермиса с образованием визуально неза-

метной и не причиняющей дискомфорта жировой пленки. Такое лечение восстанавливало баланс влагоудерживающих и липидных характеристик эпидермиса, при этом экскреция себума находилась в пределах физиологической нормы (в среднем 20 мкг/см²).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано утолщение дермы на 30% в течение года приема МГТ у женщин в постменопаузе [30], причем в основном это происходило за счет повышения содержания коллагена типа III [14]. Интересно, что у женщин с низким исходным содержанием коллагена в коже первоначально эстрогены имеют терапевтический и лишь затем профилактический эффект, в то время как у женщин с умеренной потерей коллагена в первые годы постменопаузы влияние эстрогенов оказывается сугубо профилактическим, что говорит в пользу своевременного назначения терапии [14]. Показано, что топическое использование эстрогенов может также способствовать увеличению содержания коллагена за счет повышения уровней проколлагена типа III и типа I [31]. Кроме того, эстрогены увеличивают экспрессию рецепторов трансформирующего фактора роста ТФР-β и ТФР-β типа II, что приводит к быстрой пролиферации фибробластов и усилению секреции внеклеточного матрикса, но к ингибированию матриксных металлопротеиназ-1; все это в комплексе также способствует повышению содержания коллагена в коже [31].

Образование морщин – ключевое визуальное отражение старения кожи, связанное со снижением ее эластичных свойств и потерей соединительнотканых структур, но может также быть результатом неблагоприятных внешних воздействий и гормональных изменений. В ранней постменопаузе эластичность кожи может уменьшаться в среднем на 1,5% в год, в то время как топическое применение эстрогенов способствует увеличению числа и утолщению эластических волокон, улучшает их направленность в сосочках дермы [32]. У женщин в течение 5 лет постменопаузы, получавших пероральные эстрогены в непрерывном режиме, средний показатель выраженности морщин (wrinkle score) был значимо ниже по сравнению с таковым у женщин, не получавших такого лечения [32]. В двух отечественных исследованиях [27, 33] авторы отметили снижение количества мимических и статических морщин и показателя морщинистости кожи на 20% у женщин в ранней постменопаузе на фоне применения МГТ уже в течение 3–6 мес.

Таким образом, нормализация корнео-себуметрических параметров, влагоудерживающих свойств и снижение субъективных ощущений сухости, числа мелких морщин и улучшение внешнего вида кожи у применяющих МГТ женщин свидетельствуют о ее широких профилактических и терапевтических преимуществах при уходе за стареющей кожей. Однако клиницист должен помнить, что МГТ следует применять только по одобренным показаниям для лечения менопаузальных расстройств и рассматривать улучшение состояния кожи у своих пациенток в качестве своеобразного бонуса.

УХУЖДЕНИЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН С ВОЗРАСТОМ И ВОЗМОЖНОСТИ МГТ

Патологическое заживление ран остается одной из важных, не удовлетворенных клинических и терапевтических потребностей в медицине. Хронологическое старение – ключевой фактор риска появления хронических ран, что обусловлено хрупкостью стареющей кожи и ухудшением процессов заживления вследствие нарушения дифференцирования миофибробластов, изменения матриксного ремоделирования и замедления реэпителизации раны за счет сниженной пролиферации кератиноцитов [34, 35].

Несмотря на то, что хронологическое старение является главным фактором риска ухудшения репаративных процессов в коже, появляется все больше данных о том, что дефицит эстрогенов наряду с другими факторами также может способствовать отсроченному заживлению ран кожи. Накапливается все больше доказательств того, что хроническое течение кожных ран связано с чрезмерным воспалительным ответом, а снижение уровня половых гормонов с возрастом может иметь существенное влияние на воспалительный ответ *in vivo* [3]. Получено множество данных, свидетельствующих о благоприятных для репарации кожи эффектах эстрогенов, включающих модулирующее влияние на процессы воспаления, образование грануляционной ткани, регуляцию протеолиза и ускорение реэпителизации: в стареющих клетках *in vitro*, при изучении заживления ран *in vivo* и в клинических исследованиях, в т. ч. острых ран у женщин в постменопаузе [36–38]. Эстрогены способствуют снижению экспрессии провоспалительного цитокина туморонекротического фактора-α (TNF-α) и активности макрофагов, способствуя улучшению ангиогенеза, ремоделирования ткани и более быстрому заживлению раневой поверхности [39].

Возможно, благоприятное влияние эстрогенов связано не только с их противовоспалительным влиянием, но и с защитой от воздействия инфекционного фактора [3]. В экспериментальных исследованиях было показано, что эстрадиол обладает защитным влиянием в отношении бактериально-индуцированного ингибирования заживления ран, причем у молодых особей [40]. Эти независимые от возраста эффекты могут свидетельствовать о еще более значимой роли эстрогенов в заживлении кожных ран.

Немаловажна профилактическая роль МГТ в отношении хронических кожных язв нижних конечностей. Так, у женщин в постменопаузе в возрасте > 65 лет, получавших МГТ, снижается риск развития трофических язв, вызванных заболеванием вен нижних конечностей, и пролежней [41]. Возрастное нарушение заживления ран приводит к росту заболеваемости и смертности наряду с увеличением финансовых затрат на медицинское обслуживание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо обеспечения стойкого эстетического эффекта применение МГТ благотворно отражается на внешнем

виде женщин и качестве жизни. Дополнительным аргументом в пользу МГТ является благоприятное влияние на сходные и параллельно протекающие атрофические процессы в других коллагеновых структурах: в костном матриксе, урогенитальном тракте и сосудистой стенке, что полностью укладывается в концепцию сохранения фенотипа «здорового старения».

В настоящее время назрела необходимость в проведении крупных исследований с хорошим дизайном для получения результатов, отвечающих современным требо-

ваниям доказательной медицины, касающихся профилактического влияния МГТ в отношении старения кожи. Объединение усилий гинекологов, дерматологов, косметологов и активно мотивированных и информированных по этим вопросам женщин представляется весьма перспективным направлением.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Hudson L, Bowman A, Rashdan E, Birch-Machin MA. Mitochondrial damage and ageing using skin as a model organ. *Maturitas*, 2016, 93: 34–40.
- Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause. *Am J Clin Dermatol*, 2003, 6: 371–378.
- Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*, 2017, 103: 60–64.
- Herman J, Rost-Roszkowska M, Skotnicka-Graca U. Skin care during the menopause period: noninvasive procedures of beauty studies. *Postep Dermatol Alergol*, 2013, 30(6): 388–395.
- Ramos-e-Silva M, Celem LR, Ramos-e-Silva S, Fucci-da-Costa AP. Anti-aging cosmetics: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013, 31(6): 750–758.
- Pierard GE, Humbert P, Berardesca E et al. Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 971760.
- Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol*, 1990, 122(suppl 35): 61–70.
- Calleja-Aguis J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28: 273–277.
- Kuwazuru O, Miyamoto K, Yoshikawa N, Imayama S. Skin wrinkling morphology changes suddenly in the early 30s. *Skin Res Technol*, 2012, 18(4): 495–503.
- Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53: 555–68.
- Bottai G, Mancina R, Muratori M et al. 17 β -estradiol protects human skin fibroblasts and keratinocytes against oxidative damage. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27: 1236–1243.
- Kasimay Ö, Şener G, Çakır B et al. Estrogen protects against oxidative multiorgan damage in rats with chronic renal failure. *Ren Fail*, 2009, 31: 711–725.
- Tresguerres JA, Kireev R, Tresguerres AF et al. Molecular mechanisms involved in the hormonal prevention of aging in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 108: 318–326.
- Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5: 264–270.
- Inoue T, Miki Y, Abe K et al. The role of estrogen-metabolizing enzymes and estrogen receptors in human epidermis. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 344: 35–40.
- Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145: 133–138.
- Calleja-Aguis J, Brincat M, Borg M. Skin connective tissue and ageing. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2013, 27: 727–740.
- Dunn L, Damesyn M, Moore A et al. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National and Health Nutritional Examination Survey. *Arch Dermatol*, 1997, 133: 339–342.
- Verdier-Servrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric*, 2007, 10: 289–297.
- Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatol Treat*, 2013, 24: 312–317.
- Verdier-Sevrain S, Yaar M, Cantatore J et al. Estradiol induces proliferation of keratinocytes via receptor mediated mechanisms. *FASEB J*, 2004, 18: 1252–1254.
- Kanda N, Watanabe S. 17 β -Estradiol stimulates the growth of human keratinocytes by inducing cyclin D2 expression. *J Invest Dermatol*, 2004: 123: 319–328.
- Maggiolini M, Picard D. The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor. *J Endocrinol*, 2010, 204: 105–114.
- Pierard-Franchimont C, Letawe C, Goffin V, Pierard GE. Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. *Maturitas*, 1995, 22: 151–154.
- Berardesca E, Maibach H. Monitoring the water-holding capacity in visually non-irritated skin by plastic occlusion stress test (POST). *Clin Exp Dermatol*, 1990, 15: 107–110.
- Schmidt JB, Binder M, Demschi G et al. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol*, 1996, 35: 669–674.
- Моргулис Ю.В., Потекаев Н.Н., Корсунская И.М. Терапевтическая коррекция состояния кожи после хирургической менопаузы. *ПМЖ*, 2008, 19: 1257–1212./ Morgulis YuV, Potekaev NN, Korsunskaya IM. Therapeutic correction of skin condition after surgical menopause. *PMJ*, 2008, 19: 1257–1212.
- Paquet F, Pierard-Franchimont C, Fumal I et al. Sensitive skin at menopause, dew point and electrometric properties of the stratum corneum. *Maturitas*, 1998, 28: 221–227.
- Misra M, Feinberg C, Matzke M, Pocalyko D. Effect of hormone replacement therapy on epidermal barrier lipids. *Intern J Cosm Sci*, 2006, 28: 335–342.
- Sauerbronn AV, Fonseca AM, Bagnoli VR et al. The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 68: 35–41.
- Son ED, Lee JY, Lee S et al. Topical application of 17 β -estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating tgfbeta signaling in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*, 2005, 124: 1149–1161.
- Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertil Steril*, 2005, 84: 285–258.
- Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Зеленская Е.М., Бигвава Е.Г., Кузьмина Т.В. Анжелик: клиническая эффективность и влияние на некоторые лабораторные показатели. *Гинекология*. 2006, 8(3): 51–53./ Dobrokhotova YuE, Korsunskaya IM, Zelenskaya EM, Bigvava EG, Kuzmina TV. Angeliq: Clinical efficacy and effect on some laboratory indicators. *Gynekologiya* 2006, 8 (3): 51–53
- Velnar T, Bailey T, Smrkolj V et al. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*, 2009, 37: 1528–1542.
- Komosinska-Vasess K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K et al. Age- and gender-dependent changes in connective tissue remodeling: physiological differences in circulating MMP-3 MMP-10, TIMP-1 and TIMP-2 level. *Gerontology*, 2011, 57: 44–52.
- Hardman MJ, Emmerson E, Campbell L, Ashcroft GS. Selective estrogen receptor modulators accelerate cutaneous wound healing in ovariectomized female mice. *Endocrinology*, 2008, 149: 551–557.
- Campbell L, Emmerson E, Davies F et al. Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor β independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med*, 2010, 207: 1825–1833.
- Emmerson E, Hardman MJ. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. *Biogerontol*, 2012, 13: 3–20.
- Routley CE, Ashcroft GS. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing. *Wound Rep Regen*, 2009, 17: 42–50.
- Crompton R, Williams H, Ansell D et al. Oestrogen promotes healing in a bacterial LPS model of delayed cutaneous wound repair. *Lab Invest*, 2016, 96: 439–449.
- Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet*, 2002, 359: 675–677.

Пусть легкими будут годы!



РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОЗЫ¹

СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹

**РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ
МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ (МГТ)¹**

Анжелик® и Анжелик® Микро – это линейка препаратов для купирования климатерических симптомов для женщин в постменопаузе

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиола гемигидрат, в пересчете на эстрадиол 1,0 мг, дроспиренон 2,0 мг.

Показания к применению:

- Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации.

- Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.

Противопоказания: Беременность и период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч. тромбозы легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальной или венозной тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: эстрадиола гемигидрат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг, дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг.

Показания к применению: Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с неуточненной маткой.

Противопоказания: Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата.

Беременность или период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбозы (в т.ч.

антиромбин III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистенемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперлипидемия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение с осторожностью: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, отосклероз, сахарный диабет. Эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при: наличии факторов риска развития тромбозов или тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперлипидемия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

тромбозы легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антиромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гиперомоцистенемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперлипидемия; эндометриоз; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственников 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперлипидемия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря,

Анжелик® Низкодозированная МГТ с дополнительными^{2,4} преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона

Анжелик® Микро Ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспиренона

Побочное действие: К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отеки, астенция, полип шейки матки, доброкачественные новообразования молочной железы, увеличение молочных желез, выделения из влагалища.

Способ применения и дозы: Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

Регистрационный номер: П N016029.01

Актуальная версия инструкции от 05.09.2017

Производитель: Байер АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкальциемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкальциемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина.

Побочное действие: К частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность, боли в области эпигастрия и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе, боль в молочной железе (включая дискомфорт в области молочной железы, болезненность сосков молочной железы), кровотечения из половых путей. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

Способ применения и дозы: По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата.

Регистрационный номер: ЛП-002845.

Актуальная версия инструкции от 05.09.2017

Производитель: Байер АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

¹ Archer DF, Schmitt Th, Schaefer M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause 2014; 21 (3): 227-235

² Archer DF, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. Menopause. 2005 Nov-Dec; 12(6): 716-27.

³ White WB, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. Hypertension. 2006 Aug; 48(2): 246-53.

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® от 21.07.2016.

* Дополнительные преимущества препарата Анжелик:

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивая выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение артериального давления, массы тела, отеки, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 недель применения препарата Анжелик® отмечается небольшое снижение артериального давления (систолического – в среднем на 2 – 4 мм рт.ст., диастолического – на 1 – 3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД более выражено у женщин с пограничной артериальной гипертензией. ^{2,4}

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВРАЧЕБНЫХ ОШИБОК:

СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Обсуждаются социологические аспекты психологических механизмов врачебных ошибок. Приведены особенности врачебных ошибок нашего времени. На основании концепции и исследований лауреата Нобелевской премии Даниэля Канемана изложены характеристики условных мыслительных систем (Система 1 и Система 2). Применительно к клинической практике описаны варианты когнитивных ошибок по Д. Канеману (когнитивная иллюзия; ошибочная когерентность; когнитивная легкость; эвристика доступности; эффект подмены; ошибки репрезентативности; эффект прайминга; ошибки экспертов). Психология врачебных ошибок является медико-социальной проблемой.

Ключевые слова: мыслительные системы, когнитивные ошибки врачей.

A.F. SOKOL¹, MD, Prof., R.V. SHURUPOVA², Dr.sc.soc, Prof.

¹ Israeli Independent Academy for Development of Sciences; ² Sechenov First Moscow State Medical University

PSYCHOLOGICAL MECHANISMS OF MEDICAL ERRORS: SOCIOLOGICAL ASPECTS

Sociological aspects of psychological mechanisms of medical errors are discussed. Features of medical errors of our time are given. On the basis of the concept and researches of the Nobel Prize laureate D. Kahneman characteristics of conditional cognitive Systems (System 1 and System 2) are stated. In relation to clinical practice options of cognitive mistakes according to D. Kahneman are described (cognitive illusion; wrong coherence; cognitive ease; availability heuristics; effect of substitution; representativeness errors; effect of priming; mistakes of experts). The psychology of medical errors is a medico-social problem.

Keywords: cognitive Systems, cognitive mistakes of doctors.

Может быть, однажды наступит день,
когда мы будем способны вывести законы
социальной науки из принципов психологии.

*Вольфредо Парето (1848–1923),
итальянский экономист и психолог*

Среди причин, тормозящих эффективность медицины, ведущее место занимают врачебные ошибки.

В передовых странах с развитой системой здравоохранения и медицинской помощи смертность, вызванная врачебными ошибками, исчисляется десятками и даже сотнями тысяч человеческих жизней.

Приведем некоторые данные из обстоятельного обзора литературы Е.В. Лудуповой [1]: «Число умирающих в мире ежедневно от врачебных ошибок – это полный салон пассажиров Boeing 747 (порядка 500 человек) на каждые 100 тыс. населения, но при этом авиакатастрофа вызывает массовое внимание, а тихие смерти в клинике остаются зачастую даже без анализа причин». В США ежегодно от врачебных ошибок погибает от 44 тыс. до 98 тыс. человек. Врачебные ошибки в этой стране занимают 8-е место среди причин смертности населения. Следует подчеркнуть, что, по другим источникам, в США ежегодно умирают от 210 тыс. до 440 тыс. больных.

По тем же данным, в развитых странах мира риск смерти от врачебной ошибки составляет 1 : 300 [1]. В общественных больницах Новой Зеландии один из десяти больных страдает от предотвратимых ошибок врачей. В Канаде число предотвратимых врачебных ошибок в течение года колеблется от 9 тыс. до 24 тыс. случаев. В Нидерландах врачебные ошибки являются причиной смерти 2 тыс. чело-

век ежегодно. Из того же обзора следует, что в Европейском союзе от 8 до 12% от суммарного числа пациентов страдает от врачебных ошибок разной выраженности [1].

Обобщая данные литературы и собственные исследования, считаем возможным выделить некоторые особенности врачебных ошибок нашего времени [2–4].

1. Частота врачебных ошибок существенно не зависит от качества медицинской помощи в отдельно взятой стране.
2. Частота врачебных ошибок не уменьшается с ростом и прогрессом технологической оснащенности лечебных учреждений.
3. Частота врачебных ошибок не уменьшается в связи с прогрессом педагогической науки и технологии обучения будущих врачей и последипломного образования.
4. Врачебные ошибки существенно увеличивают расходы на здравоохранение. Так, в США в 2008 г. затраты, связанные с предоставлением пациентам дополнительных услуг, в том числе в связи с врачебными ошибками, составили от 18 до 45% всех средств, выделенных на здравоохранение [5].

Единственной *ведущей* причиной врачебных ошибок является природное свойство человека принимать неверные решения. Это хорошо знали древние мудрецы и мыслители. Еще за 50 лет до н.э. родилось выражение «Errare humanum est» («Человеку свойственно ошибаться»). Приведенный перевод стал хрестоматийным, хотя более верным и глубоким является другой перевод: «Ошибаться – человеческая сущность» (курсив наш – А.С., Р.Ш.).

Изложенные соображения позволяют утверждать, что проблема врачебных ошибок не может исследоваться только в рамках клинической медицины, а должна рас-

смагиваться более широко, преимущественно с позиций социологии, конкретнее, социологии медицины. По справедливому мнению акад. А.В. Решетникова, «в современном мире медицина... влияет на нас даже сильнее, чем политика и экономика» [6, с. 23]. Не случайно еще в 90-е гг. прошлого столетия в США при министерстве здравоохранения был создан Институт *To err is Human* («Человеку свойственно ошибаться»), который стимулировал внимание общественности к обсуждаемой проблеме [1].

В 2015 г. вышла в свет в переводе на русский язык капитальная монография лауреата Нобелевской премии Д. Канемана «Думай медленно... решай быстро» [7]. По существу книга посвящена рассмотрению механизмов ошибок мыслительной деятельности. Справедливости ради укажем, что основные результаты, изложенные в ней, получены автором при многолетнем сотрудничестве с выдающимся психологом Амосом Тверски, безвременно ушедшим из жизни. Основная мысль автора книги сводится к тому, что человек, как предполагалось ранее многими учеными, особенно в области экономической науки, мыслит не всегда рационально. Иррациональность мышления, свойственная человеку, определяется определенными психологическими механизмами.

Настоящее сообщение посвящено попытке рассмотреть врачебные ошибки с позиций концепции Д. Канемана. Подобного рода работы нам не известны. Все дальнейшие рассуждения об ошибках психологии мышления основаны исключительно на работе Канемана [7].

Мышление человека реализуется в двух режимах, которые условно названы Системой 1 и Системой 2. Система 1 срабатывает автоматически, человек не чувствует потребности в каком-либо усилии.

Особенности Системы 1 определяются как врожденными качествами человека, так и его образованностью, длительной тренировкой, что в совокупности делает ее действия автоматическими.

Некоторые особенности Системы 1 являются источником ошибок и искажений (искажения – ошибки, совершаемые по шаблону): 1) Систему 1 нельзя отключить; 2) Система 1 нередко отвечает не на заданный целевой вопрос, а на более легкий; 3) Система 1 слабо разбирается в статистике и логике. Она не склонна к сомнениям. Как образно высказывается Канеман, сомнение не входит в репертуар Системы 1.

Система 1 является «поставщиком» для Системы 2. Система 1 обращается к Системе 2, если у нее нет ответа на заданный вопрос.

Система 2 основана на внимании для обеспечения сложных мыслительных усилий и сложных вычислений. В текущей жизни задействована преимущественно Система 1.

Система 2 характеризуется следующими особенностями: 1) программировать память «на следование инструкциям, не соответствующим привычной реакции» [7, с. 51–52]; 2) сравнивать объекты по нескольким параметрам; 3) осознанно выбирать варианты решений.

Работа врача связана с высокими требованиями к Системе 2, которая осуществляет контроль мыслей и поведения. Канеман перечисляет признаки истощения

вследствие перенапряжения Системы 2: «1) нарушение диеты; 2) чрезмерные траты на спонтанные покупки; 3) агрессивная реакция на провокацию; 4) сокращение времени сжатия при выполнении задания с динамометром; 5) плохие результаты при исполнении когнитивных заданий и принятии логических решений» [7, с. 58–59].

Остановимся на некоторых эвристических ошибках в работе врача.

1. Когнитивная иллюзия. Клинический пример: молодой пилот гражданской авиации после завершения рейса обратился в медчасть с жалобами на однократную рвоту и общую слабость. Молодой возраст пилота, цветущий вид создали у врача иллюзию его полного здоровья, а жалобы объяснились обычной усталостью. Больному был выписан больничный лист на два дня «для отдыха». Между тем буквально через сутки состояние его ухудшилось, на ЭКГ – инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка.

2. Когерентность – свойство увязывать между собой события. Система 1 способна ошибочно увязывать между собой случайные события. Клинический пример: в больнице в течение двух месяцев зафиксированы три случая анафилактического шока после введения антибиотиков. Администрация пыталась увязать эти случаи с изъятиями в работе персонала. Вместе с тем речь шла о случайном совпадении однородных событий.

3. Когнитивная легкость. Это способность извлекать из памяти впечатления, узнаваемые предметы и явления. Когнитивная легкость возникает при следующих условиях [1]: 1) повторение события; 2) четкое изображение; 3) подготовленная мысль; 4) хорошее настроение. Когнитивная легкость, обеспечивающая принятие быстрого решения, нередко является причиной врачебных ошибок, если Система 1 не испытывает необходимости обратиться к Системе 2.

Системе 1 свойственно делать поспешные выводы на основе интуиции и первого впечатления. Эта особенность Системы 1 определяется Канеманом полушутливым названием WYSIATI (*What you See Is All There Is*), что означает «что ты видишь, то и есть» [7]. Именно правило WYSIATI обеспечивает когнитивную легкость восприятия событий как истинных.

Следует, однако, помнить, что указанное правило чревато возможными ошибками и искажениями при принятии решений по следующим причинам [7]: 1) самоуверенность и неоправданная вера в собственные суждения при ограниченной информации; 2) различные способы предъявления информации (эффект фрейминга). Фрейминг – «необоснованное (курсив наш – А.С., Р.Ш.) влияние формулировки на убеждения и предпочтения» [7, с. 475]. Влияние эффекта фрейминга на принятие решений в клинической практике отражено в нашей работе [8]; 3) игнорирование априорной вероятности.

Правило WYSIATI и когнитивная легкость обеспечивают быструю ориентацию и выбор рационального решения, что очень важно при массовых обследованиях, неотложных ситуациях, поликлиническом приеме, в военное время в полевых условиях. Однако решения на базе когнитивной легкости обоснованны, если они верны.

4. Эвристика доступности. Она определяется как процесс оценки встречаемых событий по «легкости, с которой в голову приходят примеры» [7, с. 173]. Клинический пример: у больной 78 лет причиной мерцательной аритмии была определена ишемическая болезнь сердца. Однако при более тщательном обследовании у больной обнаружен диффузный токсический зоб, вызвавший нарушение сердечного ритма.

Ошибка в диагнозе произошла из-за того, что сработал предшествующий опыт диагностики подобных случаев, чаще всего обусловленных ишемической болезнью сердца.

Возможность искажений в эвристике доступности в клинической практике определяется следующими причинами [7]: 1) событие, с которым вы столкнулись, легко вспоминается на основе предшествующего опыта встречи с подобными событиями; 2) механизм доступности существенно усиливается при освещении в СМИ сенсационных драматических и трагических событий, например внезапная смерть молодого спортсмена; 3) личный врачебный опыт и примеры из собственной практики более доступны, чем случившееся с другими.

5. Эффект подмены. Суть эффекта подмены заключается в подмене целевого вопроса более легким, ответ на который рассматривается как ответ на целевой вопрос. Клинический пример: больной 74 лет через две недели после операции аорто-коронарного шунтирования был доставлен в больницу с выраженной болью в грудной клетке. Вместо вопроса: «Чем объясняется боль в грудной клетке?» – был задан вопрос: «Есть ли у больного инфаркт миокарда?» (что действительно очень важно). После исключения инфаркта интерес к дальнейшему поиску причины болезни угас. Между тем у больного развился послеоперационный синдром аутоиммунного воспаления серозных оболочек (синдром Дресслера). Несвоевременная диагностика и, следовательно, отсутствие адекватного лечения отрицательно отразились в дальнейшем на состоянии больного.

6. Репрезентативность и ошибка репрезентативности. Репрезентативность – суждение, основанное на базе стереотипа, сформировавшегося в результате жизненного и профессионального опыта и полученного образования. Клинический пример: у больного сахарным диабетом в результате хронической передозировки инсулина в конечном итоге повышается уровень глюкозы крови. Обычно (по стереотипу) содержание глюкозы крови повышается при декомпенсации диабета и ликвидируется путем повышения дозы инсулина. При хронической передозировке инсулина следует *снизить* дозу инсулина. Однако срабатывает стереотип (*ошибка репрезентативности*), доза инсулина повышается, состояние больного значительно ухудшается.

Неверные решения при искажении репрезентативности обусловлены нарушениями в обеих Системах мыслительной деятельности. Канеман подчеркивает, что в данном случае Система 1 адресует Системе 2 неверную догадку. А Система 2 в силу «невежества и лени» [7] принимает ее в качестве суждения. Важно подчеркнуть, что ошибки репрезентативности вызваны тем, что правдоподобие принимается за вероятность события.

7. Эффект прайминга. Сущность эффекта прайминга заключается в том, что неосознаваемые человеком события, предпочтения, воспоминания в значительной мере определяют эмоциональную окраску создавшейся ситуации, ее оценку, а также принятие решения.

Канеман приводит убедительные примеры прайминга [7]. Например, при мысли о старости человек будет вести себя как старик. С другой стороны, «стариковское» поведение вызывает мысль о старости. Хорошее настроение вызывает улыбку, преднамеренная улыбка улучшает настроение совершенно неосознанно.

Внешний вид врача, выражение его лица влияет на оценку событий больным.

В наш век коммерциализации медицины прослеживается существенная связь (прайминг) между упоминанием о деньгах и поведением человека (в нашем случае – врача). «Жизнь в культуре, окружающей нас напоминанием о деньгах, влияет на наше поведение и наши мнения неизвестным нам и не всегда достойным гордости образом» [7, с. 77].

8. Ошибки экспертов. В структуре здравоохранения любой страны есть ведущие специалисты, выступающие в той или иной форме в качестве экспертов (зав. отделением, доцент, профессор). Их мнение о диагнозе и лечении конкретного больного в конечном итоге принимается как окончательное. В связи со сложившейся практикой такого рода у врачей нередко происходит подмена целевого вопроса более легким. Вместо вопроса: «Что я об этом думаю?» – возникает вопрос: «Что об этом думает шеф?».

Можно ли всегда полагаться на мнение более сведущего специалиста? На этот вопрос следует ответить отрицательно. Действительно, умудренные опытом и знаниями врачи прогнозируют лучше менее опытных. Но даже на самого знающего эксперта нельзя положиться полностью. Это связано с тем, что багаж знаний, колоссальный опыт вызывают иллюзию умения, со временем формируется своеобразная слепота и самоуверенность. Обычно, считает Канеман, эксперты более надежно определяют кратковременные прогнозы. «Эксперт не виноват – просто мир сложно устроен... Проблема не в том, насколько сведущи эти эксперты, а в том, насколько предсказуема жизнь» [7, с. 289-290].

В заключение следует подчеркнуть, что психология врачебных ошибок, их частота и распространенность даже в развитых странах является проблемой не только и не столько клинической медицины, сколько проблемой медико-социальной.



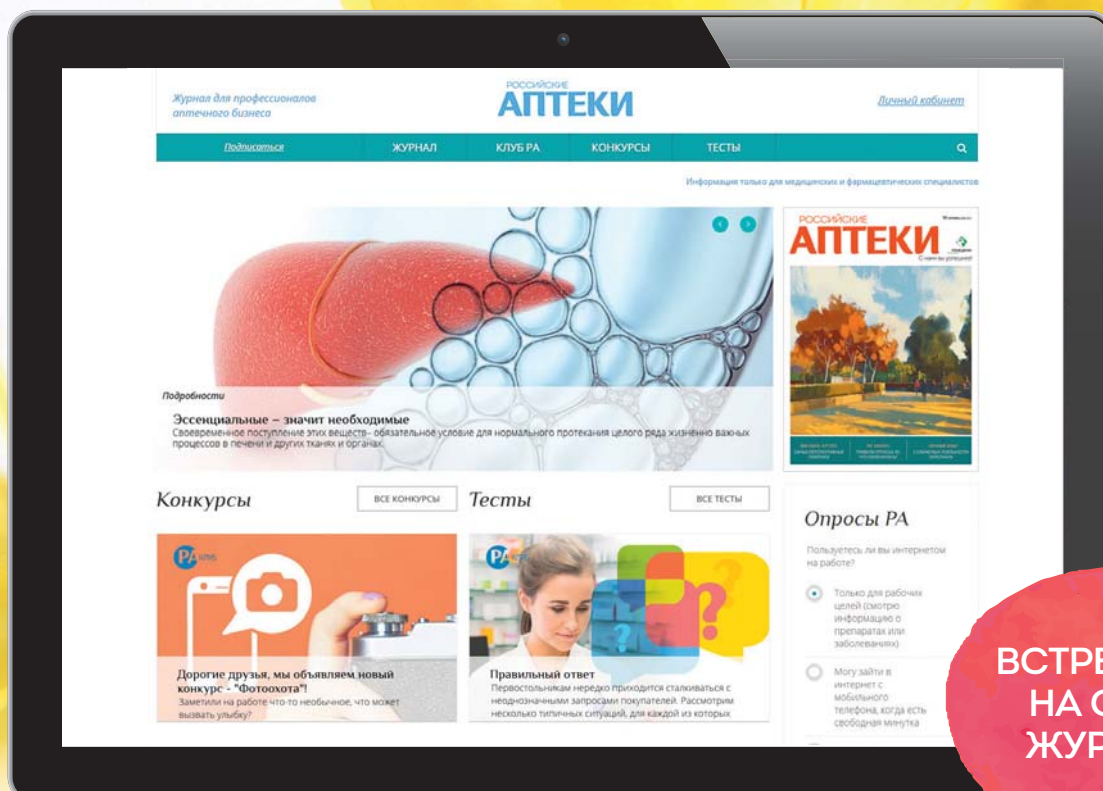
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лудупова Е.Ю. Врачебные ошибки. Литературный обзор. *Вестник Росздрава*, 2016, 2: 6-15.
2. Группман Д. Как думают доктора? М.: ЭКСМО, 2008, 320 с.
3. Ригельман Р. Как избежать врачебных ошибок. М.: Практика, 1994, 126 с.
4. Сокол А.Ф., Шурупов Р.В. Грани личности врача: клинические и социологические аспекты. Безр-Шева: Изд. ИНАРН; 2015. 282 с.
5. Кондратова Н.В. Система безопасности и предотвращение ошибок: от авиации к медицине. *Вестник Росздрава*, 2016, 2: 22-26.
6. Решетников А.В. Социология медицины. Руководство. М.: Геотар-Медиа, 864 с.
7. Канеман Д. *Думай медленно... решай быстро*. М.: Изд. АСТ, 2015. 653 с.
8. Сокол А.Ф., Шурупов Р.В. Эффект фрейминга и его влияние на принятие решений в медицине. *Медицинский совет*, 2017, 2: 166-168.

«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов
аптечного бизнеса



ВСТРЕТИМСЯ
НА САЙТЕ
ЖУРНАЛА

rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха
 - За стеклом • Подробности
- Вступайте в Клуб РА: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**



Присоединяйтесь.
С нами интересно!

ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ

ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ИЛИ АБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДА

Внутренняя картина болезни – это «все то, что испытывает, переживает больной. Вся масса ощущений, общее самочувствие, самонаблюдения, его представления о своей болезни, ее причинах... – весь тот огромный мир больного, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущения, эмоций, аффектов, конфликтов, психических переживаний и травм» [4–6]. Внутреннюю картину болезни следует рассматривать как единую действующую систему, все звенья которой тесно взаимосвязаны и постоянно взаимодействуют между собой. При анализе структуры внутренней картины болезни важно не только выделять ее отдельные звенья, но и дифференцировать их.

Ключевые слова: внутренняя картина болезни, индивидуальная программа реабилитации или абилитации.

T.V. KOSENKOVA, PhD in medicine, N.P. KUPRINA, MD, T.Yu. KHABAROVA, PhD in psychology, O.V. SERGEEVA, MD.
Burdenko Voronezh State Medical University

SIGNIFICANCE OF THE INTERNAL PICTURE OF THE DISEASE FOR THE CREATION OF AN INDIVIDUAL REHABILITATION OR HABILITATION PROGRAM FOR PEOPLE WITH DISABILITIES

The internal picture of the disease is “everything that is experienced and underwent by the patient. The whole complex of feelings, the general state of health, self-observation, his idea of his illness, its causes ... the entire vast world of the patient, which consists of the very complex combinations of perception and sensation, emotions, affects, conflicts, mental experiences and traumas” [4–6]. The internal picture of the disease should be viewed as a single acting system, all components of which are closely interrelated and constantly interact with each other. When analysing the structure of the internal picture of the disease, it is important not only to separate its individual components, but also to differentiate them.

Keywords: internal picture of the disease, individual rehabilitation or habilitation program.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из задач психолога федерального государственного учреждения медико-социальной экспертизы является анализ внутренней модели болезни: представления больного о причинах, сущности и имеющихся или возможных био- и социально-психологических последствиях болезни или дефекта, об эффективности терапии и возможности реабилитации, а также его переживания по поводу собственной физической, психологической и социальной недостаточности. Более значимым оказывается в этом контексте субъективно оцениваемая пациентом тяжесть болезни. Взаимодействие личности и болезни, а также конкретной социальной ситуации, в которой она протекает, формируют ситуативно-адекватные (психологический уровень реагирования) или неадекватные (патопсихологический уровень реагирования) клинко-психологические регистры деятельности и представлений больного. Задачей психологического анализа внутренней картины болезни (далее ВКБ) является оценка реабилитационного потенциала личности и необходимости психологической коррекции ВКБ [2, 8, 9].

Цель: клинко-психологический анализ ВКБ освидетельствуемого преследует несколько целей. Во-первых, такой анализ позволяет уточнить уровень реагирования личности на болезнь (дефект) – психологический или патопсихологический – и оценить возможность формирования установочного поведения. Во-вторых, анализ ВКБ позволяет уточнить реабилитационный потенциал

личности, и, в-третьих, он является одним из направлений психокоррекционной работы в рамках психологического аспекта индивидуальной программы реабилитации или абилитации (далее ИПРА), если она формируется.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

К психологическим факторам, участвующим в формировании ВКБ, относят индивидуальные особенности личности – тип темперамента, характер как систему социально-психологических отношений («я – он»; «я – группа»; «я – созидательная деятельность»; «я – окружающий материальный мир»; «я – я»), а также уровень интеллекта и особенности мотивационной сферы (иерархия потребностей, шкала ценностей, уровень притязаний, самооценка, жизненные установки, общая направленность личности). В формировании ВКБ имеет значение и состояние психических процессов с учетом возраста и имеющегося заболевания.

В клинко-экспертной психологии особое значение имеют фазы первичной фрустрации, активной адаптации, вторичной фрустрации, «капитуляции» и фаза формирования компенсаторных механизмов.

Фаза первичной фрустрации характеризуется сменой жизненного стереотипа больного, появлением чувства страха, тревоги, растерянности, беспомощности, нарастающей социальной недостаточности. Фаза первичной фрустрации является результатом реакции личности не только на физический дискомфорт, но и на социально-психологические

«неудобства», вызываемые болезнью, что лишает человека уверенности в себе, собственных силах, возможностях и приводит в состояние фрустрации. На этом этапе им наименее проработана информационная сторона аутопластической картины болезни. Поэтому своевременная и четко организованная психокоррекционная работа позволяет значительно нивелировать фрустрационное напряжение.

Фаза активной адаптации характеризуется «приспособлением» личности к новой роли и измененному жизненному стереотипу, что ведет к уменьшению тревоги, страха, удрученности и безысходности. Больной начинает приспосабливаться к своим возможностям, новой социальной роли, измененному жизненному стереотипу. Определенные, даже временные, успехи терапии позволяют сформировать реальную жизненную перспективу, включающую все аспекты реабилитации, ее этапы, конечный результат, а также возможность реализации прошлых жизненных планов или необходимость смены установок, формирование новой социальной роли, социального статуса. В связи с этим в ряду факторов, фрустрирующих больного, собственно клинические проявления болезни начинают отступать на второй план, а ведущими становятся ее неблагоприятные физические, психологические и социальные последствия. На данном этапе аутопластическая картина болезни становится более проработанной, четкой и определенной. Ее эмоциональная сторона стабилизируется отчасти за счет расширения информационной стороны и формирования реальной перспективы. Волевая сторона аутопластической картины болезни организуется в соответствии с конкретным планом реабилитационных мероприятий, что является благоприятным фактором для формирования оптимального психологического контакта и рабочего альянса с больным, необходимых для успешной реализации ИПРА.

Фаза вторичной фрустрации. Эта фаза формируется, если течение заболевания или его обострение не соответствуют выстроенной больным ВКБ и перспективе улучшения состояния здоровья либо болезнь (дефект) оставляет необратимые последствия. Неудачи реабилитационных мероприятий, особенно их медико-биологического аспекта, разрушают перспективу личности на расширение сфер его жизнедеятельности и восстановление прежнего жизненного стереотипа. Это, естественно, приводит к еще более глубинным эмоциональным переживаниям в виде усиления тревоги, неуверенности в себе и своем будущем, появлению недовольства, раздражительности и даже агрессии в адрес врачей, родных и близких, к снижению настроения вплоть до депрессивного уровня с возможными суицидными мыслями и действиями. Это «сопротивление» нередко выражается в конфликтах с микросоциальными группами (семья, рабочая и учебная группы, группа «по интересам»), в поисках особых методов лечения, в полном недоверии и отказе от чьей-либо помощи и даже в асоциальных формах деятельности (алкоголизация, наркотизация, поиск контактов с делинквентной социальной средой и т.п.). Трансформация ВКБ может формироваться и через волевую сторону аутопластической картины болезни, что характеризуется отказом (ослаблением) от активной деятельности по реализации ИПРА, а нередко отказом от реабилитационных мероприятий вообще.

Фаза вторичной фрустрации опасна также из-за возможного «срыва» механизмов психологической защиты и появления болезненных форм личностного реагирования на жизнь в ситуации «болезнь» как патопсихологического, так порой и психопатологического уровня.

В фазе вторичной фрустрации клинические проявления болезни могут обрести симптоматику личностного регистра (неврозоподобной и психопатоподобной).

Фаза вторичной адаптации. Человек (личность), живущий в ситуации «болезнь», не может бесконечно долго существовать во вторичной фрустрационной внутренней модели болезни. Выход из состояния фрустрации происходит через формирование компенсаторных образований переходом в личностные механизмы компенсации, которые могут формироваться по нескольким направлениям.

Медико-биологический вариант «компенсации» обычно ведет к ипохондризации больного, т.н. уходу в болезнь.

Аутопсихологические механизмы компенсации представляют собой патопсихологические формы реагирования личности, что проявляется в виде различных общеневротических расстройств (синдромов): обсессивно-фобического, неврастенического, ипохондрического, истерического, синдрома невротической депрессии или их сочетаний.

Характер (особенности), стойкость и степень выраженности возникающей в подобных случаях социальной недостаточности и (или) ограничения жизнедеятельности могут быть обусловлены не только проявлениями соматического заболевания, но и присоединившейся симптоматикой патопсихологического регистра.

Именно с этой фазой чаще всего приходится сталкиваться в своей работе психологам МСЭ [1, 3, 10, 11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВКБ создается в рамках конкретной социальной ситуации и конкретной патологии, в контексте которых больной воспринимает, оценивает и анализирует возникшие био-, социопсихологические проблемы, являющиеся следствием жизни в ситуации «болезнь».

Сложный патогенез формирования ВКБ, предполагающий взаимодействие, взаимовлияние указанных составляющих (медико-биологических, социальных и психологических), обуславливает необходимость при клинко-психологическом обследовании тщательного системного анализа всех данных о личности и ВКБ освидетельствуемого.

Психологический портрет личности включает в себя анализ личности как единой переменной функциональной адаптивности, анализ состояния личностных структур (темперамент, характер, интеллект, мотивационная сфера).

Основанная цель такого анализа – представление об уровнях реагирования, наличии установочного поведения и оценки реабилитационного потенциала, а также более глубокий анализ ВКБ. Понятно, что психологический портрет играет особую роль при психокоррекционных мероприятиях. Для уточнений патопсихологического уровня реагирования личности необходим клинко-психологический анализ не только особенностей ВКБ, но и особенностей личности освидетельствуемого. Подбор методик проводится индиви-

дуально, учитывая диагноз больного, возраст, уровень образования, руководствуясь соображением о том, как больной понимает цель исследования и как к ним относится.

При проведении психологического обследования в рамках медико-социальной экспертизы используются три метода психологического анализа:

- психобиографический,
- метод клинко-психологического наблюдения,
- экспериментально-психологическое обследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование проводилось на базе ФКУ «ГБ МСЭ по Воронежской области» Минтруда России в рамках стандартного психологического обследования с применением методики ТООБЛ.

Анализируя данные, полученные при психологическом обследовании за 2013–2015 гг., можно сделать вывод об увеличении числа больных с патопсихологическим уровнем реагирования (табл. 1, 2). В рамках проведения МСЭ это обусловлено тем, что на экспертизу попадают наиболее тяжелые больные. Таких больных в 2013 г. было около 52%, в 2015 г. число увеличилось до 77%.

ВЫВОДЫ

Формирование компенсаторных механизмов личности по социальной направленности, по существу, является компенсацией по типу «второй жизни». Понимание и принятие факта неустранимости болезни, ее последствий и необходимости жизни с ограниченными возможностями, жизни в ситуации «болезнь» ведет к адекватной переоценке и смене уровня притязаний, шкалы ценностей, жизненных целей и установок. Обретение «второй жизни» способствует постепенной дезактуализации ВКБ за счет появления альтернативных жизненных целей и установок, а также успехам на пути их реализации, что ведет к уменьшению в конечном итоге степени социальной недостаточности. Такой путь компенсации, несомненно, является наиболее продуктивным как в социальном, так и в

Таблица 1. Данные о количестве больных, направленных на обследование «личность – болезнь» (% от общего количества обследуемых)

Год	2013	2014	2015
Всего направлено	258 (40%)	307 (52%)	295 (77%)
Психологический уровень реагирования	42	26	32
Патопсихологический уровень реагирования	216	281	263

Таблица 2. Оценка патопсихологического уровня реагирования по степени выраженности

Год	2013	2014	2015
I (легкая)	9 (4%)	42 (15%)	35 (13%)
II (умеренная)	204 (94%)	234 (83%)	226 (86%)
III (стойко выраженная)	3 (2%)	5 (2%)	2 (1%)
Всего обследуемых	216	281	263

психологическом плане, поэтому как реабилитационную составляющую его следует использовать при разработке и реализации соответствующих аспектов ИПРА.

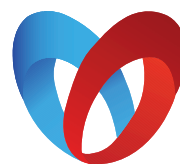
Для успешной реализации ИПРА необходимо, чтобы ВКБ личности была адекватна его настоящему статусу по всем направлениям (медико-биологическое, социальное и психологическое), в связи с чем в психологический аспект реализации ИПРА может быть включена и психокоррекция ВКБ в тех случаях, когда это представляется необходимым и возможным.

Таким образом, анализ ВКБ позволяет уточнить уровень реагирования личности на болезнь, оценить возможность реабилитационного потенциала, что является одним из направлений психокоррекционной работы в рамках психологического блока ИПРА.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войтенко Р.М. Пограничные состояния. Избранные вопросы. СПб., 2011. 251 с./ Voitenko R.M. Boundary states. Selected questions. St. Petersburg, 2011. 251 p.
2. Войтенко Р.М. Клинико-экспертная психология. Руководство для клинических психологов и врачей. СПб., 2010. 260 с./ Voitenko R.M. Clinical Expert Psychology. Guidelines for clinical psychologists and practitioners. St. Petersburg, 2010. 260 p.
3. Войтенко Р.М., Саковская В.Г., Филиппова М.П. Изменения психических процессов и методы их исследования. Значение в МСЭ. учебно-методическое пособие. СПб.: АЙСИНГ, 2012. 44 с./ Voitenko R.M., Sakovskaya V.G., Filippova M.P. Changes in mental processes and methods to study such changes. A role in sociomedical assessment. Study guide. SPb.: AISING, 2012. 44 p.
4. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 384 с./ Luria A.R. Fundamentals of Neuropsychology. Textbook for students of higher educational institutions. M.: Akademiya Publishing Center, 2003. 384 p.
5. Лурия А.Р. Внимание и память: материалы к курсу лекций по общей психологии. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1975. 104 с./ Luria A.R. Attention and memory: materials for the lecture course on general psychology. M.: Publishing House of Moscow University, 1975. 104 p.
6. Лурия А.Р. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания. М.: Мир, 1977/ Luria A.R. Internal picture of diseases and iatrogenic diseases. M.: Mir, 1977
7. Личко А.Е., Иванов Н.Я. Методика определения типа отношения к болезни. Журнал невропатологии и психиатрии, 1980. 8: 1527-1530./ Lichko A.E., Ivanov N.Ya. Procedure for determining the type of attitude toward illness. Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii, 1980. 8: 1527-1530
8. Организационно-методическое обеспечение психологической экспертно-реабилитационной диагностики в учреждениях МСЭ. Методическое руководство. М.: ФГУ ФБ МСЭ, 2012/ Organizational and methodological support of psychological expert-rehabilitation diagnostics in sociomedical assessment institutions. Methodical guidance. M.: FGU FB SMA, 2012
9. Психологические аспекты реабилитационного потенциала инвалида. Методические рекомендации для психологов учреждения медико-социальной экспертизы и реабилитации. М., 2002, 120 с./ Psychological aspects of the rehabilitation potential of the disabled. Methodical guidelines for psychologists of the sociomedical assessment and rehabilitation institution. M., 2002, 120 p.
10. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей. СПб НИПНИ им. Бехтерева, СПб., 2005/ Psychological diagnosis of attitude toward illness. A manual for doctors. Bekhterev SPb NIPNI. St. Petersburg, 2005
11. Саковская В.Г. Экспертно-психологическая оценка когнитивной сферы при органическом поражении головного мозга: усовершенствованная медицинская технология. СПб.: СПбГМА им. Мечникова, 2008. 24с./ Sakovskaya V.G. Expert and psychological assessment of the cognitive sphere in the organic brain damage: improved medical technology. St. Petersburg: Mechnikov SPbGMA, 2008. 24p.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

19–21 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

www.scardio.ru

ЛЕКАРСТВА В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ: НЕСКОЛЬКО РЕКОМЕНДАЦИЙ НАЧИНАЮЩЕМУ ВРАЧУ

Статья предназначена для начинающих врачей первичного звена и студентов старших курсов медицинских вузов. Авторы приводят основные принципы выбора и назначения лекарств в общей врачебной практике, ссылаясь на личный врачебный и преподавательский опыт, а также на современные отечественные и зарубежные источники. Рекомендации снабжены актуальными ссылками на доступные электронные ресурсы, содержащие важную справочную информацию по ключевым вопросам современной фармакотерапии. Знакомство с изложенным материалом позволит избежать некоторых типичных ошибок и повысит профессиональную компетентность врача, приступающего к работе в первичном звене здравоохранения.

Ключевые слова: врач общей практики, фармакотерапия, выбор лекарств, практические рекомендации.

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
 DRUGS IN GENERAL MEDICAL PRACTICE: PRACTICAL ADVICE FOR A STARTING PRACTITIONER

The article is intended for starting primary care practitioners and senior students of medical schools. The authors provide the main principles of choosing and prescribing drugs in general medical practice on the ground of personal medical and teaching experience, and modern domestic and foreign literature. Practical advice is provided with up-to-date references to available electronic resources containing important background information on the key issues of modern pharmacotherapy. Reading the presented material will help to avoid making some typical mistakes and enhance the professional competence of a practitioner who starts working in the primary health care.

Keywords: general practitioner, pharmacotherapy, choice of drugs, practical advice.

Молодой врач начинает жизнь с двадцатью лекарствами от каждой болезни;
 пожилой врач заканчивает жизнь с одним лекарством от двадцати болезней.

Сэр Уильям Ослер, канадский клиницист и ученый

Лекарство было и остается главным инструментом в арсенале врача любой терапевтической специальности. Безусловно, объем и содержание необходимого для повседневной работы набора медикаментов у онколога-химиотерапевта и диетолога несопоставимы, что определяется ролью и местом фармакотерапии в каждой конкретной области внутренней медицины. Свою специфику имеет выбор и применение лекарственных средств (ЛС) и в общей врачебной практике, приступить к которой сегодняшний выпускник медицинского вуза должен во всеоружии сразу после получения диплома врача. В связи с этим авторы хотели бы дать студентам-медикам и врачам, только начинающим свою работу в первичном звене здравоохранения, несколько практических рекомендаций методологического характера, которые выдержали проверку временем и много лет используются в общей амбулаторной практике в России и за рубежом.

1. Прежде всего, оцените реальную необходимость назначения ЛС своему пациенту в каждом конкретном случае. В ряде типичных ситуаций амбулаторной практи-

ки (например, ОРВИ, впервые выявленное незначительное повышение артериального давления или единичный гастроэзофагеальный рефлюкс) больному достаточно порекомендовать немедикаментозные методы лечения, успокоить его или просто оформить временную нетрудоспособность. Общеизвестно, что назначить ЛС для длительного приема гораздо проще, чем потом его отменить. Кроме того, абсолютно безопасных ЛС, равно как и совершенно бесплатных, не существует. Популярный довод, что больные просто вынуждают участкового терапевта назначать себе лекарства по любому поводу, обычно связан с отсутствием должного контакта и/или недостаточным доверием больного к врачу.

2. Используйте хорошо известные, испытанные временем ЛС. Многие новые лекарства являются лишь аналогами уже хорошо известных препаратов, почти всегда – с более высокой ценой, часто – с неочевидными преимуществами и редко – с четко установленным спектром безопасности. Известно так называемое «правило 7 лет» – именно за этот срок после выхода нового ЛС на рынок полностью проявляются его опасные побочные эффекты, только через 7 лет после широкого применения этот препарат можно с уверенностью назначать [1]. К тяжелым заболеваниям, угрожающим жизни и рефрактерным к существующей терапии, это правило неприменимо, но участковый терапевт и не должен назначать лечение при злокачественных новообразованиях, сис-

темной патологии соединительной ткани или рассеянном склерозе – это компетенция узких специалистов.

3. Составьте для себя свой «личный формуляр», в который входит ограниченное количество тщательно отобранных вами ЛС для лечения наиболее распространенных в амбулаторной терапевтической практике заболеваний. Основывайтесь на эффективности, безопасности и стоимости каждого конкретного препарата. Выбрав таким образом себе «личный» препарат, например один из макролидов, статинов, глюкокортикоидов, накапливайте личный опыт по его применению, не меняя своих предпочтений без веских на то причин. Если вам еще не удалось составить свой «личный формуляр», обратитесь к Руководству по надлежащему назначению лекарственных средств ВОЗ и сделайте это самостоятельно. Русскоязычный перевод Руководства, содержащего детальные инструкции по составлению «личного формуляра», представлен на сайте ВОЗ в открытом доступе [2].

4. Соизмеряйте риски фармакотерапии с тяжестью заболевания. Назначение серотонинергических препаратов при синдроме раздраженной кишки, дофаминергических прокинетиков при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, деконгестантов для приема внутрь при вирусном риносинусите требует серьезного обоснования и в большинстве случаев малоцелесообразно. Иногда неверно трактованное побочное действие необоснованно назначенного ЛС влечет за собой не отмену препарата «обидчика», а добавление еще одного для его коррекции, далее развивается «каскад назначений» с подчас непредсказуемыми для больного последствиями.

5. По возможности начинайте лечение с одного ЛС, при необходимости постепенно добавляя другие препараты. Назначив сразу несколько ЛС, например антибиотик, отхаркивающее, иммуномодулятор и поливитамины больному с внебольничной пневмонией, вы не поймете, к какому именно препарату развилась аллергическая реакция. В ином случае будет затруднен вывод об индивидуальной эффективности отдельно взятого ЛС. Кроме того, ступенчатое назначение лекарств дает время для ремиссии или спонтанного выздоровления при легкой амбулаторной патологии, не повышая медикаментозную нагрузку на пациента.

Известно так называемое «правило 7 лет» – именно за этот срок после выхода нового ЛС на рынок полностью проявляются его опасные побочные эффекты, только через 7 лет после широкого применения этот препарат можно с уверенностью назначать

6. Назначайте ЛС только по утвержденным показаниям, обозначенным в приложенной к упаковке официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Ссылки на общепринятую мировую практику (применение метформина при метаболическом синдроме) или мнение авторитетных экспертов (назначение клонидина при диарее) не освободят вас от ответ-

ственности при использовании ЛС off label (не по показаниям). Для исключительных случаев имеется легальная процедура назначения лекарств вне инструкции по применению, но в рамках общей врачебной практики такой потребности не возникает.

Иногда неверно трактованное побочное действие необоснованно назначенного ЛС влечет за собой не отмену препарата-«обидчика», а добавление еще одного для его коррекции, далее развивается «каскад назначений» с подчас непредсказуемыми для больного последствиями

7. Опирайтесь на официальные источники информации о ЛС. В дополнение к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата рекомендовано обращаться к актуальной версии Федерального руководства по использованию лекарственных средств (в 2016 г. – XVII выпуск) или Государственному реестру лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>). Помните, что популярные среди врачей первичного звена коммерческие справочники ВИДАЛЬ «Лекарственные препараты в России» и «РЛС – Энциклопедия лекарств» не являются независимыми от фармацевтических производителей источниками информации о лекарствах.

8. Используйте независимые источники информации о ЛС. Из интернет-ресурсов открытого доступа можно рекомендовать материалы Кокрейновского сообщества на русском языке (<http://www.cochrane.org/ru/evidence>), касающиеся не только ЛС, но и других способов лечения, а также диагностики в медицине. Знание английского языка в пределах вузовской программы откроет вам доступ к обширной библиотеке оригинальных Кокрейновских материалов (<http://www.cochranelibrary.com>). К другим полезным англоязычным ресурсам относятся сайт уже упомянутой общественной организации ученых и клиницистов Университета Британской Колумбии «Терапевтическая инициатива» (<http://www.ti.ubc.ca>), журнал независимой информации о ЛС (частично доступен) «The Prescriber» (<http://english.prescriber.org/en/Summary.aspx>), периодическое издание «Australian prescriber» (<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/>).

9. Совершенствуйте навык критической оценки информации о ЛС. Продвижение своей продукции в коммерческих интересах побуждает фармацевтических производителей завуалированно распространять рекламную информацию через научные медицинские форумы, образовательные семинары, вебинары, лекции приглашенных специалистов, публикации в научных и научно-практических изданиях. Заметно сократилась, но еще сохраняется практика прямого продвижения ЛС через торговых представителей фармкомпаний. Как распознавать продвижение лекарств и как к нему относиться, подробно расскажет практическое руководство ВОЗ/НАИ, доступное в русскоязычном переводе в Интернете [3].

10. Ориентируйтесь на понятные для врача и пациента показатели эффективности ЛС. К таковым относится ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить конкретным препаратом определенное время для предотвращения одного неблагоприятного исхода. Например, результаты плацебо-контролируемого исследования LIPID показали, что для предотвращения 1 случая коронарного синдрома 28 пациентов с инфарктом или нестабильной стенокардией в анамнезе должны принимать 40 мг правастатина в сутки в течение 6 лет, что было признано целесообразным. Сопоставление ЧБНЛ и стоимости различных вариантов фармакотерапии необходимо для принятия решения о выборе ЛС совместно с больным. При сравнении 2 вариантов лечения ЧБНЛ можно рассчитать в онлайн-режиме (<http://clincalc.com/stats/nnt.aspx>), в некоторых случаях полезно обращение к ресурсу www.thennt.com, посвященному анализу результатов ряда известных клинических исследований.

11. Выбирайте ЛС, в каждом случае здраво оценивая собственные знания и опыт. Правило «Все, что не запрещено, – разрешено» здесь не работает. Некоторые лекарства несут в себе не менее высокий риск для здоровья пациента, чем рутинные хирургические вмешательства. Оставьте соталол кардиологам, а высокие дозы преднизолона – ревматологам и нефрологам. Эта рекомендация не умаляет роли и квалификации врача общей практики – сфера его ответственности и без того велика. Кстати, в знаменитом госпитале Джона Хопкинса (г. Балтимор, США) врач может назначить ципрофлоксацин и линезолид только с одобрения специалиста по инфекциям [4].

12. Критически относитесь к суррогатным маркерам как показателям эффективности ЛС – вы боретесь с болезнью, а не с показателями приборов и результатами анализов. Ориентируйтесь при выборе ЛС на жесткие конечные точки в клинических исследованиях: снижение числа осложнений, заболеваемость и смертность. Далеко не во всех случаях погоня за низким уровнем артериального давления, гликозилированного гемоглобина или общего холестерина в конечном счете полезна для пациента. Развернутая информация по этой проблеме содержится на сайте группы «Терапевтическая инициатива» [5].

13. Выдав рецепт, детально проинструктируйте больного о времени, условиях и кратности приема рекомендованного препарата. Сам по себе факт наличия в упаковке лекарства инструкции по медицинскому применению не гарантирует того, что она будет тщательно изучена перед началом лечения. Расскажите о возможных взаимодействиях с пищевыми продуктами и другими ЛС. Ознакомление пациента с перечнем возможных побочных эффектов назначенной фармакотерапии не только повысит ее безопасность, но и усилит приверженность лечению. Хорошо информированный лично врачом больной не откажется от нитратов при легкой головной боли при первом приеме и не прервет на середине курс антимикробной терапии при эрадикации *Helicobacter pylori* из-за легких диспепсических расстройств.

14. Не рекомендуйте пациенту прием ненужного ЛС, если оно показало свою бесполезность ранее или оказалось неэффективным в данном случае. Бессмысленно нагромождать одно недейственное лекарство на другое в надежде на переход количества в качество – в таком случае можно ожидать лишь кумуляции побочных эффектов. Сделайте шаг назад, еще раз оцените болезнь и больного, отмените лишнее и скорректируйте свои назначения с учетом полученного негативного опыта.

15. Избегайте полипрагмазии при назначении ЛС, особенно у пожилых пациентов, которым присущи возрастные изменения метаболизма ЛС на фоне полиморбидности. Начните с минимальной, но достаточной терапии, ориентируясь на ведущую жалобу пациента. Помните, что одновременный прием 2 ЛС приводит к нежелательным лекарственным взаимодействиям у 6% больных, прием 5 ЛС увеличивает их частоту до 50%, при приеме 10 ЛС риск лекарственных взаимодействий достигает 100% [6].

Лишь одно из 10 новых лекарств, появившихся с 1981 по 2004 г., обладало реальными преимуществами перед уже имеющимися

16. В пожилом возрасте некоторые ЛС особенно опасны – найдите их и применяйте с осторожностью. Существуют специально разработанные инструменты оценки риска назначения тех или иных лекарств пациентам старше 65 лет. Наиболее популярными являются критерии Бирса (Beers Criteria) в редакции 2012 г., переведенные на русский язык отечественными клиническими фармакологами [7]. Несомненно, полезным будет знакомство с критериями STOPP/START, которые также доступны в русскоязычном варианте зарегистрированным пользователям научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Они касаются не только потенциально опасных, но и рекомендуемых пожилым пациентам ЛС [8].

17. Всегда учитывайте возможность взаимодействия ЛС между собой и с пищевыми продуктами, оно далеко не ограничивается усилением или ослаблением основного эффекта принимаемых препаратов. В частности, парацетамол в сочетании с индукторами цитохрома P450 (алкоголь, барбитураты и др.) может вызвать поражение печени даже в терапевтических дозах, а совместный прием «дневного» антигистаминавого препарата терфенадина и кларитромицина чреват опасным удлинением интервала QT. Для предварительной оценки взаимодействия ЛС могут быть полезными апробированные англоязычные онлайн-ресурсы, например https://www.drugs.com/drug_interactions.html или <http://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>, но окончательное решение принимается на основании инструкции по медицинскому применению.

18. ЛС высокого риска требуют особого внимания при амбулаторном назначении. К этой категории относятся противодиабетические ЛС, диуретики, НПВП, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, антигипертензивные ЛС, антиаритмики, антиконвульсанты, антипсихотики, антидепрессанты, снотворные и наркотические

анальгетики. В США основной массив обращений за экстренной медицинской помощью по поводу побочных эффектов ЛС связан с приемом антикоагулянтов, антибиотиков, противодиабетических препаратов и опиоидных анальгетиков [9]. Дигоксин в последние годы стал назначаться реже, но по-прежнему требует крайней осторожности при применении.

19. Своевременно сообщайте о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого эффекта от ЛС в уполномоченный орган. В Российской Федерации функция фармаконадзора возложена на Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Подробнее ознакомиться с порядком направления такой информации и получить форму извещения можно на официальном сайте Росздравнадзора по ссылке <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp>.

20. Подумайте о снижении уже имеющейся лекарственной нагрузки, особенно у пожилого пациента. Этот процесс в англоязычной литературе обозначен как *deprescribing*, он сводится к снижению доз или отмене на основе данных доказательной медицины ненужных ЛС с целью минимизации последствий полипрагмазии и улучшения результатов лечения. С этой целью был предложен 5-шаговый протокол: (1) уточните все принимаемые больным ЛС и показания к каждому из них; (2) оцените суммарный вред лекарственной нагрузки для определения необходимой интенсивности вмешательства; (3) оцените каждый препарат с позиции соотношения настоящей (ожидаемой) пользы и настоящего (ожидаемого) вреда или нагрузки; (4) выберите ЛС с наименьшим соотношением «польза/вред» и наименьшей вероятностью развития синдрома отмены или обострения заболевания и, наконец, (5) приступайте к режиму отмены с мониторингом состояния пациента и оценкой эффекта проводимой интервенции [10]. В любом случае воспользуйтесь помощью более опытного коллеги и уточните наличие соответствующих научно обоснованных рекомендаций по отмене конкретного ЛС. Полезно также обращение к

тематическому ресурсу www.deprescribing.org.

В последние два десятилетия объем информации о лекарствах лавинообразно нарастает, вызывая у пытающегося уследить за всеми новинками фармацевтического рынка врача ощущение собственной беспомощности. Помните, что лишь одно из 10 новых лекарств, появившихся с 1981 по 2004 г., обладало реальными преимуществами перед уже имеющимися [3, с. 14]. Когда появятся новые реальные достижения, вы о них обязательно узнаете из профессиональной литературы или при очередном повышении квалификации. «Личного формуляра», с которым вы покидаете студенческую скамью, вполне достаточно на первое время – научитесь хорошо владеть входящими в него проверенными средствами в стандартных ситуациях амбулаторной практики.

Сегодня практически вся мировая медицинская информация в печатном или электронном виде публикуется на английском языке. Систематически развивайте навыки работы с англоязычными источниками – это залог вашего профессионального роста, конкурентоспособности и успешности.

Специфика первичного звена здравоохранения требует от вас быстрого освоения на рабочем месте организационных, юридических, экономических сторон деятельности врача общей практики, поэтому в ваших интересах приступить к практической деятельности максимально подготовленным в области диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний. Углубленное знакомство с избранным кругом современных препаратов ожидает вас на дальнейших этапах последипломной подготовки в избранном вами направлении.

Пока же мы надеемся, что приведенные выше рекомендации помогут становлению и развитию ваших фармакотерапевтических компетенций на первых этапах самостоятельной врачебной деятельности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Wolfe SM. The seven-year rule for safer prescribing. *Aust Prescr*, 2012, 35: 138-9. DOI: 10.18773/austprescr.2012.062.
- 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: / De Vries TPGM, Henning RG, Hogerzail GV, Friesl DA. Guide to Good Prescribing. Geneva, 1997. 114 p. Available on <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21726ru/s21726ru.pdf>.
- Как распознать продвижение лекарств и как к нему относиться. Практическое руководство. Под ред. Минтзес Б., Манджин Д. и Хэйес Л. ВОЗ/НАИ, 2010. 189 с. Доступно на: / Understanding and responding to Pharmaceutical Promotion. A Practical Guide. Ed. Mintzes B., Mangin D. and Hayes L. WHO/NAI, 2010. 189 p. Available on <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/05/Pharma-Promo-Guide-Russian.pdf>.
- Cosgrove SE, Avdic E, Dzintars K, Smith J. Antibiotic guidelines 2015-2016. Treatment recommendations for adult inpatients. Johns Hopkins Medicine 2015. 163 P. Доступно на: http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf.
- The limitations and potential hazards of using surrogate markers. February 3, 2015. Therapeutics letter [92]. Доступно на: <http://www.ti.ubc.ca/2015/02/03/the-limitations-and-potential-hazards-of-using-surrogate-markers/>.
- Лазебник Л.Б., Ковнев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum*, 2007, 12: 29-34. / Lazebnik LB, Konev YuV, Drozdov VN, Efremov LI. Polypragmasy: the geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum*, 2007, 12: 29-34.
- Сычев Д.А., Данилина К.С., Отделенов В.А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара. *Клин. фармакол. тер.*, 2013, 22(2): 87-92. / Sychev DA, Danilina KS, Otdelenov VA. Clinico-pharmacological approaches to the solution of the polypragmasy problem in elderly patients in the multi-speciality hospital settings. *Klin. farmakol. ter.*, 2013, 22 (2): 87-92.
- Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOPP/START критерии. *Клин. фармакол. тер.*, 2016, 25(1): 76-81. / Sychev DA, Bordovsky SP, Danilina KS, Ilina ES. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in elderly and senile patients. *Klin. farmakol. ter.*, 2016, 25 (1): 76-81.
- Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*, 2016, 316(20): 2115-2125. doi:10.1001/jama.2016.16201.
- Scott I, Hilmer S, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.*, 2015, 175(5): 827-34. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324.

СОСТОЯНИЕ КИСЛОТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

У ПАЦИЕНТОВ С *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, НЕ ОТВЕТИВШИХ НА ЭРАДИКАЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ

Данная работа является второй фазой проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии (ЭТ) у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки.

Цель: Оценка состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологической пробы с ингибитором протонной помпы (ИПП) у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, не ответивших на ЭТ.

Материалы и методы. В данное исследование были включены 19 пациентов после проведенной неэффективной ЭТ при использовании какой-либо из трех схем: стандартная тройная схема, четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута, гибридная схема; во всех схемах в качестве ИПП применялся омепразол (по 20 мг 2 раза в день). Всем пациентам была выполнена 48-часовая внутрижелудочная pH-метрия (аппарат «Гастроскан-ГЭМ», Исток-Система, Россия) для оценки исходного состояния кислотообразующей функции желудка в течение первых суток и при последующем проведении фармакологической пробы с ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут) во вторые сутки. Были проанализированы минимальное, максимальное и среднее значение pH в кардии и теле желудка, а также время с pH > 4 в теле желудка за весь период исследования (48 часов).

Результаты. Медиана средней продолжительности времени с pH > 4 в теле желудка за первые сутки исследования (до приема ИПП) составила 1,0 час (IQR от 0,0 до 1,5), а на фоне фармакологической пробы – 15,5 часов (IQR от 11,1 до 16,5). При этом адекватное ощелачивание среды желудка на фоне приема ИПП отмечено у 12 пациентов, когда уровень pH > 4 в теле желудка поддерживался в течение 16–17 часов. У 7 пациентов значение pH > 4 сохранялось менее 16 часов, что является признаком недостаточного антисекреторного эффекта. В ходе настоящего исследования резистентности к ИПП выявлено не было.

Заключение. Оценка состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологических проб при выполнении 48-часовой pH-метрии позволяет оценить антисекреторный эффект используемого ИПП и, таким образом, спрогнозировать вероятность эффективной эрадикации.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, язвенная болезнь, гибридная терапия, тройная терапия, четырехкомпонентная терапия, суточная pH-метрия, фармакологическая проба.

G.L. YURENEV, MD, Prof., E.V. PARTSVANIA-VINOGRADOVA, D.N. ANDREEV, PhD in medicine, D.T. DICHEVA, PhD in medicine, I.V. MAEV, Acad. of RAS, MD, Prof.

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

STATE OF ACID-PRODUCING FUNCTION OF THE STOMACH IN PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRODUODENAL ULCER DISEASE AND NO RESPONSE TO ERADICATION THERAPY

This paper deals with the second phase of the prospective, randomized comparative study of the efficacy and safety of the hybrid eradication therapy (ET) regimen in patients with *H. pylori*-associated gastroduodenal ulcer.

Objective: Evaluation of the acid-forming function of the stomach with a pharmacological proton pump inhibitor (PPI) test in patients with *H. pylori*-associated gastroduodenal ulcer disease and no response to eradication therapy.

Materials and methods. 19 patients were enrolled in this study after the failed ET using any of the following three regimens: standard triple regimen, four-component therapy with bismuth agents, hybrid regimen; in all regimens, omeprazole (20 mg b.i.d.) was used as an IPP. All patients underwent a 48-hour intragastric pH-meter (Gastroskan-GEM device, Istok-System, Russia) to assess the initial state of the acid-forming function of the stomach during the first day and the subsequent pharmacological PPI test (omeprazole 20 mg b.i.d.) on the second day. The minimum, maximum and average pH values in the cardia and body of the stomach, as well as the time with pH > 4 in the body of the stomach during the entire study period (48 hours) were analysed.

Results. Median time average with pH > 4 in the body of the stomach for the first day of the study (before PPI administration) was 1.0 hour (IQR from 0.0 to 1.5), and against a pharmacological test – 15.5 hours (IQR from 11.1 to 16.5). At the same time, an adequate alkalization of the gastric environment under pressure of IPP therapy was identified in 12 patients, when the pH level > 4 in the body of the stomach was maintained for 16–17 hours. In 7 patients, pH > 4 was maintained for less than 16 hours, which is a symptom of insufficient antisecretory effect.

During this study, no PPI resistance was revealed.

The conclusion. Evaluation of the state of the acid-forming function of the stomach with pharmacological tests upon conduct of the 48-hour pH-metry makes it possible to evaluate the antisecretory effect of the used PPI and, thus, to predict the probability of effective eradication.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, ulcer disease, hybrid therapy, triple therapy, four-component therapy, daily pH-metry, pharmacological test.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) остается актуальным заболеванием пищеварительного тракта [1, 2]. Согласно результатам последних исследований, общая мировая заболеваемость ЯБ колеблется в пределах от 0,1% до 0,3% [3]. При этом риск развития данного заболевания в течение жизни достигает 20% у пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [4, 5]. Эрадикационная терапия (ЭТ) данной инфекции является базисным методом лечения ЯБ, а также тактикой снижения частоты рецидивов и осложнений этого заболевания [1, 4, 6, 7].

В соответствии с современными европейскими и североамериканскими рекомендациями, схемы ЭТ инфекции *H. pylori* должны состоять из сочетания нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы (ИПП) [8-10]. Именно такая комбинация является оптимальной с точки зрения баланса эффективности и безопасности лечения. Актуальность применения ИПП в схемах ЭТ обусловлена необходимостью адекватной кислотосупрессии, которая обеспечивает максимальную эффективность антибактериальных препаратов по отношению к *H. pylori* [4, 11, 12]. Во-первых, это связано с тем, что в условиях сниженной желудочной секреции неактивные штаммы *H. pylori* переходят в фазу активного деления и становятся более чувствительными к назначаемым антибактериальным средствам [11]. Во-вторых, при уровне внутрижелудочного pH > 6 время полураспада антибактериальных средств (в частности, амоксицилина, кларитромицина) увеличивается, что также повышает вероятность успешной эрадикации [4, 12, 13]. Таким образом, адекватное антисекреторное действие ИПП фактически является облигатным условием эффективности ЭТ. Это положение находит свое отражение при анализе факторов, оказывающих непосредственное влияние на эффективность ЭТ. Так, существует ряд генетических детерминант макроорганизма, снижающих эффективность ЭТ, за счет изменения фармакокинетики ИПП [14]. Цитохром 2C19 (CYP2C19), являющийся одним из ферментов группы цитохрома P450, играет важную роль в метаболизме ИПП (в частности, препаратов первого поколения: омепразола, лансопразола, пантопразола). Активность изофермента CYP2C19 детерминирована генетически, а от нее, в свою очередь, зависит скорость метаболизма ИПП, и это лежит в основе разделения пациентов на «быстрых», «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [15, 16]. Антисекреторная активность ИПП имеет обратную зависимость от скорости их метаболизма (чем быстрее метаболизм, тем слабее антисекреторный эффект), что может сказываться на эффективности эрадикации и в ряде случаев вызывать необходимость удвоения дозы ИПП в схемах ЭТ [14, 16–18]. Немаловажную роль в фармакокинетике ИПП играет транспортный белок гликопротеин P, который кодируется геном MDR1 (Multiple Drug Resistant 1), отвечающим за развитие лекарственной устойчивости. Мутация гена

MDR1 (C3435T) также может приводить к снижению антисекреторной активности ИПП [13, 14]. Кроме того, в настоящее время активно изучаются полиморфизм интерлейкина IL-1β-511. Известно, что полиморфизм гена, кодирующего экспрессию IL-1β-511 с аллелью C/C, увеличивает кислотопродукцию в желудке и, таким образом, является предиктором неэффективности ЭТ [14].

Роль кислотосупрессии как важного компонента эффективности ЭТ подчеркивается результатами двух независимых метаанализов, демонстрирующих прирост в эффективности лечения на 6–10% при применении двойных доз ИПП [19, 20]. Аналогично использование в схемах ЭТ тех ИПП, которые в наименьшей степени зависят от генетически-детерминированных вариантов метаболизма (рабепразол, эзомепразол), позволяет повысить эффективность антихеликобактерного лечения [21]. В 2012 г. McNicholl A.G. и соавт. выполнили 35 исследований (5998 пациентов), в котором сравнивалась эффективность ЭТ при использовании ИПП разных поколений (эзомепразол и рабепразол против омепразола, лансопразола и пантопразола) [22]. Данный метаанализ позволил установить, что у больных, получавших эзомепразол или рабепразол, эффективность ЭТ была на 4,7 и 4,3% выше по сравнению с пациентами, которым назначались ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) [22].

В соответствии с современными европейскими и североамериканскими рекомендациями, схемы ЭТ инфекции *H. pylori* должны состоять из сочетания нескольких антибактериальных препаратов и ингибитора протонной помпы

В рутинной клинической практике определить генотип CYP2C19, MDR1 и IL-1β-511 перед назначением схемы ЭТ не представляется возможным в виду дороговизны методов молекулярно-генетического анализа [4, 23], в то время как определение состояния кислотообразующей функции желудка при проведении 24-часовой pH-метрии доступно многим лечебным учреждениям [1]. Этот метод позволяет измерять уровень кислотности в пищеводе, в желудке и ДПК в физиологических условиях, а также при проведении фармакологических проб с различными ИПП. При этом трактовка результатов исследования может определить дальнейшую тактику ведения пациента, что особенно важно в случае часто рецидивирующих и/или резистентных к терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК, а также при лечении пациентов, не ответивших на ЭТ при назначении адекватных схем [1, 24]. У перечисленных выше групп пациентов высока вероятность непрерывного типа кислотообразования с выраженной гиперацидностью, что может потребовать оптимизации схем ЭТ за счет удвоения стандартных доз ИПП (первых поколений) или назначения ИПП последних поколений, обладающих более мощным антисекреторным действием. Выполнение суточной или пролонгиро-

ванной рН-метрии позволяет оценить выраженность антисекреторного эффекта назначенного ИПП [25]. При проведении 48 часовой рН-метрии, в течение первых 24 часов исследования у пациента определяются собственные характеристики кислотообразования, а на вторые сутки исследования оценивается эффективность назначенного ИПП (с учетом выявленных на рН-грамме за предыдущие сутки особенностей) и одновременно исключается резистентность к препарату [26].

Таким образом, с помощью 48-часовой внутрижелудочной рН-метрии может быть оценено состояние кислотообразующей функции желудка, а также выполнена фармакологическая проба с ИПП, позволяющая как определить клиническую активность и продолжительность действия антисекреторного препарата, так и исключить резистентность к назначаемому лечению. В контексте ЭТ применение методики пролонгированной рН-метрии с использованием фармакологической пробы потенциально способно выделить когорту пациентов, у которых неэффективность антихеликобактерного лечения детерминируется низкой эффективностью ИПП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологической пробы с ИПП у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и ДПК после неэффективной ЭТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

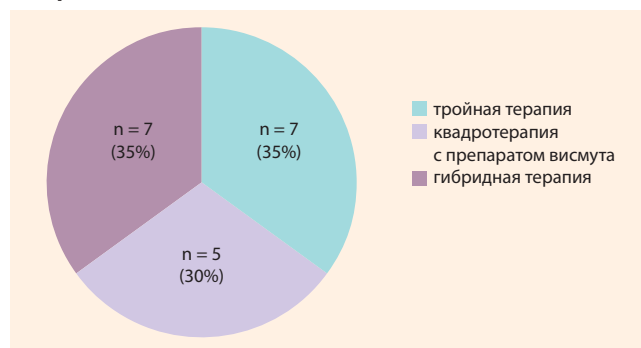
Данная работа является второй фазой проспективного рандомизированного сравнительного исследования, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности гибридной схемы ЭТ у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка или ДПК. В рамках первой фазы пациентам ($n = 180$) проводилась эрадикационная терапия с использованием какой-либо из трех схем: стандартная тройная схема, четырехкомпонентная терапия с препаратами висмута, гибридная схема. В качестве ИПП пациентам всех групп назначался омепразол 20 мг 2 раза в день.

В рутинной клинической практике определить генотип CYP2C19, MDR1 и IL-1 β -511 перед назначением схемы ЭТ не представляется возможным в виду дороговизны методов молекулярно-генетического анализа, в то время как определение состояния кислотообразующей функции желудка при проведении 24-часовой рН-метрии доступно многим лечебным учреждениям

По результатам данной фазы исследования было выявлено 29 больных (18 мужчин, 11 женщин), у которых эрадикация не была достигнута. Среди этой когорты было отобрано 19 человек (12 мужчин, 7 женщин; сред-

ний возраст $32 \pm 7,1$ лет), которые дали информированное согласие на проведение 48-часовой рН-метрии (аппарат «Гастроскан-ГЭМ», Исток-Система, Россия) для оценки исходного состояния кислотообразующей функции желудка в течение первых суток и последующего проведения фармакологической пробы с ИПП (омепразол 20 мг 2 р/сут) во вторые сутки. Распределение пациентов в зависимости от ранее назначавшихся схем ЭТ фактически оказалось равномерным (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение включенных пациентов по ранее назначавшейся схеме ЭТ



Для повышения репрезентативности результатов пациентам за 7 дней до исследования были отменены антисекреторные препараты (ИПП, блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов), антациды и препараты висмута.

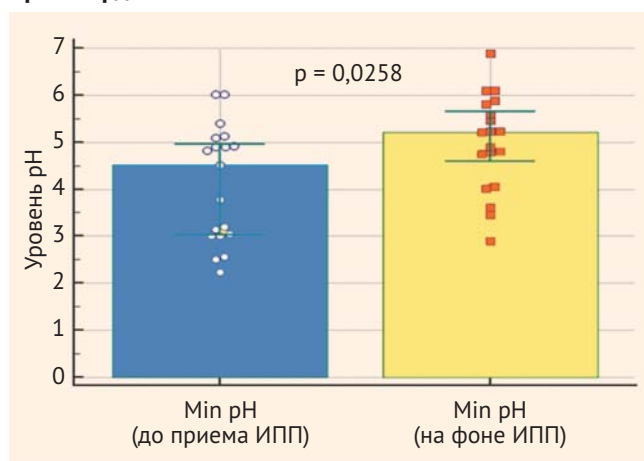
Введение зонда выполнялось натошак, трансназально, при этом контроль расположения датчиков осуществлялся с помощью рентгеноскопии. По завершении обследования данные с регистрирующего блока подвергались компьютерной обработке с использованием специализированного программного обеспечения, позволяющего проводить расшифровку рН-грамм. Были проанализированы минимальное, максимальное и среднее значение рН в кардии и теле желудка, а также время с $pH > 4$ в теле желудка за весь период исследования (48 часов).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ MedCalc (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 с использованием непараметрического критерия Уилкоксона, который применяется для проверки значимости различий сходных параметров, измеренных в разных условиях на одной выборке испытуемых. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Особенности распределения признаков в изучаемой выборке описаны с помощью таких статистических характеристик, как:

■ Медиана – показатель, который делит вариационный ряд имеющейся совокупности признаков пополам, т. е. по обе стороны от медианы (выше и ниже) находится одинаковое количество единиц совокупности.

■ Интерквартильный размах (IQR) – статистический показатель, который характеризует различие среднего показателя между 25% пациентов с максимальным его значением и 25% пациентов с минимальным его значением.

Рисунок 2. Сравнительная оценка минимального уровня рН в кардии



РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным 48-часовой внутрижелудочной рН-метрии, были выявлены следующие результаты: в изученной выборке пациентов минимальный уровень рН в кардии до приема ИПП и на фоне проведения фармакологической пробы составил 4,51 (IQR от 3,02 до 5,05) и 5,20 (IQR от 4,23 до 5,75) соответственно (рис. 2). Максимальный уровень рН в кардии до приема ИПП составил 6,23 (IQR от 5,78 до 6,78), а на фоне проведения фармакологической пробы – 6,77 (IQR от 6,01 до 7,10) (рис. 3). Средней уровень рН в кардии составил 5,34 (IQR от 4,41 до 5,81) и 5,81 (IQR от 5,48 до 6,26) до приема ИПП и на фоне проведения фармакологической пробы соответственно (рис. 4).

При анализе результатов рН-метрических данных тела желудка минимальный уровень рН в исследуемой выборке пациентов до приема ИПП и на фоне проведения фармакологической пробы составил 0,78 (IQR от 0,15 до 1,22) и 2,46 (IQR от 1,44 до 3,45) соответственно

Рисунок 4. Сравнительная оценка среднего значения рН в кардии

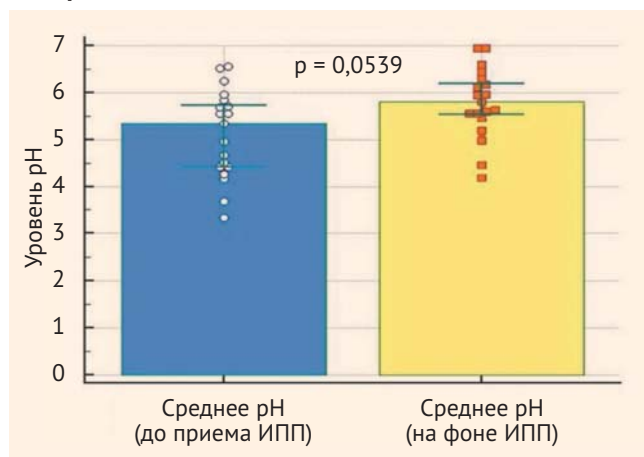
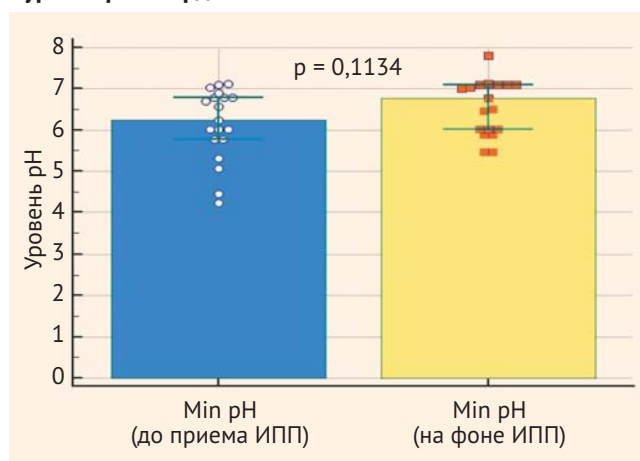


Рисунок 3. Сравнительная оценка максимального уровня рН в кардии

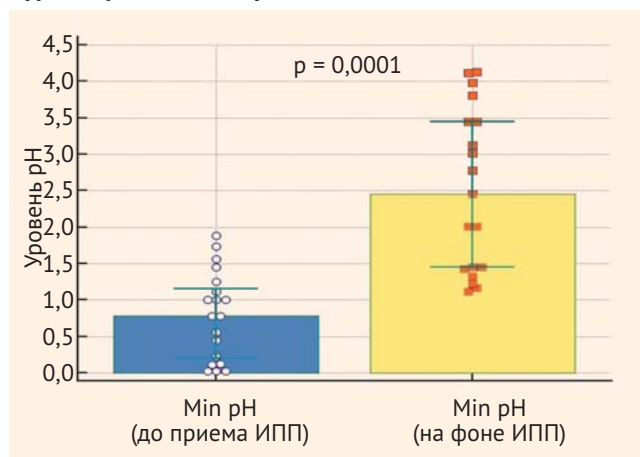


(рис. 5). Аналогичная тенденция к росту рН отмечалась при анализе максимального уровня рН (5,04 (IQR от 4,20 до 5,90) против 6,89 (IQR от 6,24 до 7,39) (рис. 6), а также среднего уровня рН (3,01 (IQR от 2,57 до 3,29) против 4,57 (IQR от 4,31 до 5,09) (рис. 7).

Учитывая необходимость адекватного антисекреторного действия ИПП в схемах ЭТ, целесообразно оценивать состояния кислотообразующей функции желудка у пациентов, не ответивших на ранее проводившуюся антихеликобактерную терапию, а также выполнять фармакологическую пробу с ИПП

Различия между показателями минимального, максимального и среднего уровня рН в теле желудка до и после проведения фармакологической пробы оказались статистически достоверны. При анализе вышеперечис-

Рисунок 5. Сравнительная оценка максимального уровня рН в теле желудка



ленных показателей в кардии статистическая достоверность выявлена для минимального уровня pH, что позволяет сделать заключение о достаточном ощелачивающем действии антисекреторного препарата и отсутствии кислых рефлюксов.

При оценке времени с pH > 4 в теле желудка получены следующие результаты: медиана средней продолжительности времени с pH > 4 за первые сутки исследования (до приема ИПП) составила 1,0 час (IQR от 0,0 до 1,5), а на фоне фармакологической пробы – 15,5 часов (IQR от 11,1 до 16,5) (рис. 8). Адекватное ощелачивание среды желудка на фоне приема ИПП отмечено у 12 (63,2%) пациентов, при этом уровень pH > 4 в теле желудка поддерживался в течение 16–17 часов. У 7 (36,8%) пациентов уровень pH > 4 регистрировался на протяжении менее 16 часов, что соответствует недостаточному ощелачиванию/подавлению кислотности в желудке. В ходе настоящего исследования резистентности к ИПП выявлено не было.

Рисунок 6. Максимальное значение pH в теле желудка (до приема ИПП)

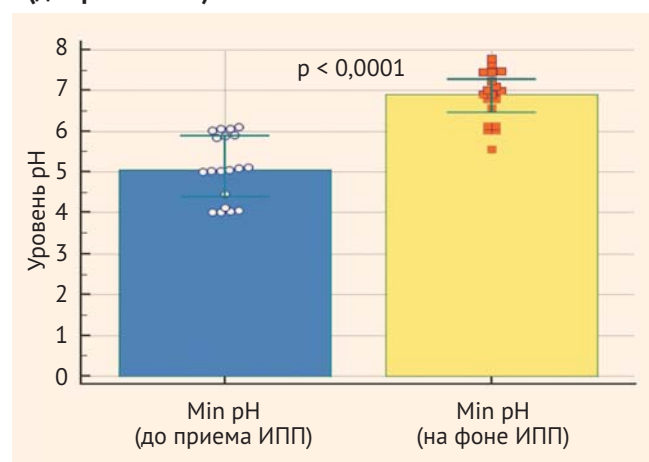
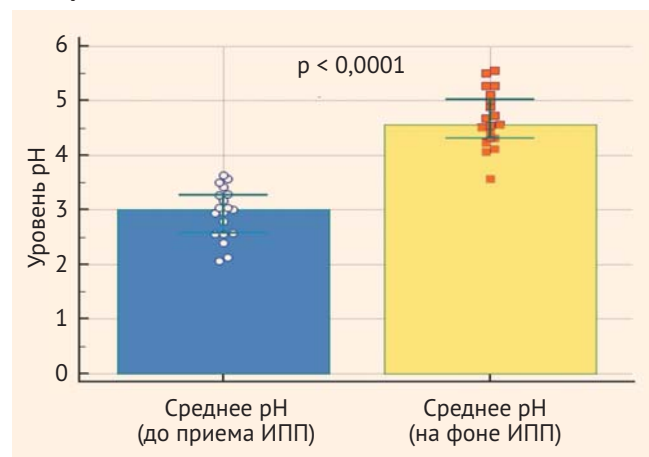


Рисунок 7. Сравнительная оценка среднего pH в теле желудка



ОБСУЖДЕНИЕ

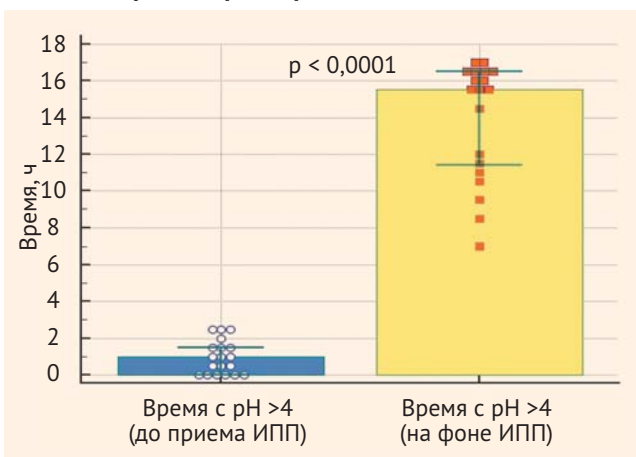
ЯБ желудка и ДПК – это достаточно распространенное кислотозависимое заболевание верхних отделов ЖКТ [1, 2]. Одним из ведущих этиологических факторов развития данного заболевания является инфекция *H. pylori* [1, 4]. Терапия ассоциированных с данным микроорганизмом заболеваний, как и других бактериальных инфекций, основана на применении антибактериальных препаратов.

В рамках лечения данной инфекции чрезвычайно важно обеспечить адекватное кислотоподавление в желудке. Уровень pH > 4 в желудке обеспечивает трансформацию неактивных штаммов *H. pylori* в делирующие формы, что повышает их чувствительность к применяемым антибактериальным препаратам при проведении ЭТ и, следовательно, увеличивает вероятность успешности эрадикации

Однако в рамках лечения данной инфекции чрезвычайно важно обеспечить адекватное кислотоподавление в желудке. Как уже было отмечено выше, уровень pH > 4 в желудке обеспечивает трансформацию неактивных штаммов *H. pylori* в делирующие формы, что повышает их чувствительность к применяемым антибактериальным препаратам при проведении ЭТ и, следовательно, увеличивает вероятность успешности эрадикации [11, 12]. Кроме того, при уровне внутрижелудочного pH > 6 увеличивается стабильность (удлиняется период полураспада) молекул антибактериальных средств (в частности, амоксицилина, кларитромицина), что также повышает эффективность ЭТ [4, 12].

По результатам 48-часовой pH-метрии нами не было зафиксировано случаев резистентности к ИПП, однако было выявлено 7 пациентов, у которых время с pH > 4 зафиксировано в течение менее 16 часов, что свидетельствует о недостаточном подавлении кислотообразования желудка и может служить одной из причин неэф-

Рисунок 8. Сравнительная оценка времени с pH > 4 в теле желудка на фоне приема ИПП



фективности ЭТ у этих больных. Недостаточное кислотоподавление у данной когорты пациентов может как являться следствием повышенной секреции соляной кислоты, так и определяться индивидуальным профилем фармакокинетики ИПП, детерминированным полиморфизмами CYP2C19 [14, 15, 27]. Действительно, согласно последним данным, частота вышеназванных полиморфизмов гена CYP2C19, обуславливающих «быстрый» клиренс ИПП, в нашей стране составляет 32,65–39,75% [28]. Таким образом, учитывая необходимость адекватного антисекреторного действия ИПП в схемах ЭТ, целесообразно оценивать состояния кислотообразующей функции желудка у пациентов, не ответивших на ранее проводившуюся антихеликобактерную терапию, а также выполнять фармакологическую пробу с ИПП. Эта рекомендация особенно актуальна у пациентов, которым необходимо назначение ЭТ второй линии с целью подбора оптимального ИПП и его дозировки, позволяющей достичь адекватной кислотосупрессии в течение суток. При отсутствии резистентности к ИПП целесообразно удвоить дозу ранее назначенного препарата данной

группы. В случае обнаружения резистентности следует заменить применявшийся ИПП препаратом более позднего поколения (эзомепразол или рабепразол).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами было выполнено исследование, целью которого явилась оценка состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологической пробы у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и ДПК, не ответивших на ЭТ. Полученные результаты подтверждают данные других исследований и подчеркивают целесообразность оценки состояния кислотообразующей функции желудка с проведением фармакологических проб с помощью 48-часовой pH-метрии, что позволяет оценить антисекреторный эффект используемого ИПП и, таким образом, спрогнозировать вероятность эффективной эрадикации.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Stomach diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2015.
2. Chan FK, Lau JY. Peptic Ulcer Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
3. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*, 2017, 390(10094): 613–624.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
5. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(10): 628–38.
6. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015./ Guide on Internal Medicine. Edited by Arutyunova GP, Martynova AI, Spassky AA. M., 2015.
7. Andreev D. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroenterol Hepatol*, 2017, 7(2): 555710.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6–30.
9. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51–69.e14.
10. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2): 212–239.
11. Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001, 15: 413–31.
12. De Francesco V, Ierardi E, Hassan C, Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2012, 3(4): 68–73.
13. Erah PO, Goddard AF, Barrett DA, Shaw PN, Spiller RC. The stability of amoxycillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 39(1): 5–12.
14. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavii YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*, 2014, 30: 134–140.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*, 2017, 89(8): 5–12./ Maev IV, Andreev DN. Molecular-genetic predictors of anti-*Helicobacter* therapy resistance. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, 89 (8): 5–12.
16. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(3): 222–30.
17. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1467–75.
18. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2013, 8:e62162.
19. Vallee M, Vergara M, Gisbert JP, et al. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 1149–56.
20. Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28: 868–77.
21. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*, 2017, 2: 76–83./ Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of *Helicobacter pylori* infection eradication therapy in modern clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, 2: 76–83.
22. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 414–425.
23. Desta ZX, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin. Pharmacokinet.*, 2002, 41(12): 913–958.
24. Asaki S, Kimpara T, Iijima K, Ohara S. Continuous intragastric pH monitoring. *Nihon Rinsho*, 1997, 55(2): 95–8.
25. Katz PO. Ambulatory intragastric pH monitoring: clinical laboratory to clinical practice. *Rev Gastroenterol Disord*, 2003, 3(4): S3–9.
26. Маев И.В., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т. и др. Обоснование целесообразности суточного мониторирования внутрижелудочной кислотности с проведением фармакологических проб. В сб: Актуальные проблемы гастроэнтерологии. М., 2012: 94–100./ Maev IV, Lebedeva EG, Dicheva DT, et al. The rationale for the daily monitoring of intragastric acidity with pharmacological tests. In collected works: Topical issues of gastroenterology. M., 2012: 94–100.
27. Uotani T, Miftahussurur M, Yamaoka Y. Effect of bacterial and host factors on *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(12): 1637–50.
28. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM, Grachev AV, Velikolug KA. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmgenomics Pers Med*, 2015, 8: 111–4.

СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА:

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В данной статье представлен клинический случай синдрома Лайелла у больного 35 лет, который находился на стационарном лечении в инфекционном отделении. Приведенный пример обосновывает необходимость повышенной настороженности у врачей-инфекционистов и врачей общей практики при толковании клинических симптомов болезни.

Ключевые слова: синдром Лайелла, больной, диагностика, лечение.

I.V. SERGEEVA, PhD in medicine, I.V. DEMKO, MD, Prof., V.A. TROFIMENKO, I.V. MIKHAYLUSEV

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

LAYELLA SYNDROME: CASE OF PRACTICE

This article presents the clinical case of Lyell's syndrome in a 35-year-old patient who was hospitalized in an infectious disease department. This example justifies the need for increased alertness to infectious disease doctors and general practitioners in interpreting clinical symptoms of the disease.

Keywords: Lyell's syndrome, patient, diagnosis, treatment.

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) – наиболее тяжелая токсико-аллергическая реакция, развивающаяся остро и угрожающая жизни больного, характеризуется буллезным поражением кожи и слизистых оболочек, некрозом эпидермиса, последующей эксфолиацией кожи с образованием эрозий, в сочетании с тяжелой интоксикацией и нарушением функции всех органов и систем [1–3]. Токсический эпидермальный некролиз является одним из самых тяжелых аллергических реакций наряду с анафилактическим шоком.

Причиной возникновения данной аллергической реакции является интенсивное и не всегда рациональное использование широкого арсенала лекарственных препаратов как в домашних условиях, так и в условиях стационара [1, 4].

Впервые сведения в литературе о «токсическом эпидермальном некролизе» у 4 пациентов представил в 1956 г. шотландский дерматолог А. Lyell.

На сегодняшний день нет единой классификации синдрома Лайелла. Известно, что заболевание начинается остро, с озноба и повышения температуры до 39–40 °С. В течение нескольких часов на коже появляются воспалительные пятна, а вскоре и пузыри. Высыпания также могут иметь вид кореподобных, скарлатиноподобных, напоминать экссудативную многоформную эритему, иногда липидные пятна, кровоподтеки. На высоте развития клиническая картина синдрома Лайелла напоминает ожог 2 степени. Смертность при синдроме Лайелла составляет от 25% до 75%. Прогноз зависит от ранней диагностики и правильного комплексного лечения [2, 4].

Для современных врачей различных специальностей синдром Лайелла представляет как теоретический, так и практический интерес, особенно для врачей-инфекционистов и врачей общей практики.

В связи с этим мы решили представить случай из нашей практики.

Больной, Ч., 35 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в инфекционное отделение больницы скорой медицинской помощи (БСМП) г. Красноярска 20.10.2017 г. в 14.30 с жалобами на слабость, недомогание, высыпания по всему телу. Врачом приемного покоя выставлен диагноз: ветряная оспа, средней степени тяжести.

Из анамнеза известно, что заболел остро 16.10.2017 г., когда появились множественная сыпь на коже груди и живота, повышение температуры до 39 °С. Самостоятельно принимал ибупрофен с незначительным положительным эффектом, неоднократно вызывал скорую помощь, но от госпитализации отказывался. По совету жены обрабатывал высыпания 1% раствором бриллиантового зеленого.

Токсический эпидермальный некролиз является одним из самых тяжелых аллергических реакций наряду с анафилактическим шоком

Эпидемический анамнез: живет в частном доме, контакт с инфекционными больными отрицает. Работает полировщиком в мебельной компании.

Аллергологический анамнез: аллергическая реакция по типу крапивницы на новокаин.

На момент поступления состояние больного средней тяжести, сознание ясное, адекватен, температура тела 39,1 °С. Кожные покровы: обычной окраски, горячие на ощупь. Высыпания папулезно-везикулярного характера на фоне яркой гиперемии, распространены на лице, верхних и нижних конечностях, животе, спине, без кожного зуда.

В зеве преобладает умеренная гиперемия слизистых с явлениями стоматита, гипертрофии миндалин нет.

Рисунок 1. Больной Ч. на момент поступления в стационар. Высыпания на коже лица, шеи



Неврологический статус: без особенностей. При аускультации: жесткое дыхание с ЧДД 19 в минуту, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца – ясные, ритмичные. АД – 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 80 ударов в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный по всем отделам, перистальтика сохранена. Печень по краю реберной дуги. Со стороны физиологических отравлений патологии нет.

Назначена дезинтоксикационная, симптоматическая, противовирусная (таблетки ацикловир по 200 мг х 5 р/сут) терапия.

В общем анализе крови при поступлении: Нб – 153 г/л, эритроциты – $4,79 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 151×10^9 /л, лейкоциты – $7,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 53%, сегментоядерные – 27%, лимфоциты – 11%, моноциты – 7%, базофилы – 2%, СОЭ – 3 мм/ч. В общем анализе мочи при поступлении: удельный вес – 1020, белок – 0,250 г/л, бактерии +. В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 16,9 мкмоль/л, АЛТ – 7,7 Ед/л (норма – до 38), АСТ – 30,2 Ед/л (норма – до 40), мочевины – 10,9 ммоль/л (норма – до 7,3), креатинин – 87,2 мкмоль/л (норма – до 90), общий белок – 66,2 г/л. ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 80 уд/мин. Блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса.

При обходе дежурного врача-инфекциониста 20.10.2017 г. в 17.30 было выявлено: на фоне яркой гиперемии кожи отмечается сливная эритематозно-папулезно-везикулярная сыпь в области лица (рис. 1), груди, на спине – пузыри с прозрачным серозным содержимым. На слизистых крайней плоти и полового члена умеренный отек, без признаков ущемления, имеется отечность яичек и мошонки. Склеры инъектированы. Лимфоузлы: подчелюстные в диаметре до 0,8 см, паховые – до 1 см, эластичные, безболезненные, не спаяны с кожей.

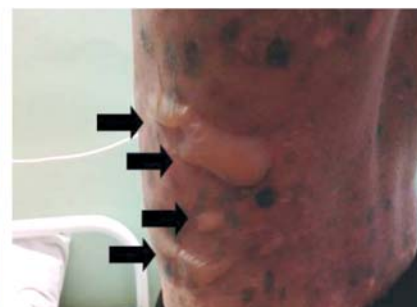
Предварительный диагноз: ветряная оспа вызывает сомнение. Синдром Лайелла? Дежурным врачом назначается дексаметазон по 8 мг х 2 р/сут, отменяется ацикловир.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больного ухудшается. При объективном обследовании 23.10.2017 г. (на 3-й день пребывания в стационаре и на 7-й день болезни) состояние тяжелое. Сохраняется лихорадка до 39 °С. В сознании, заторможен. Кожные покровы гиперемированы. На коже лица, туловища, конечностей появились множественные буллезные элементы с серозным содержимым (рис. 2а, 2б). Симптом Никольского положительный. На слизистых оболочках ротовой полости, полости носа, глаз, наружных половых органов – эрозии. С учетом тяжелого состояния больного проводится консилиум в составе реаниматолога, дерматовенеролога, клинического фармаколога, аллерголога, стоматолога и офтальмолога, по результатам которого выставлен диагноз: Токсический эпидермальный некролиз. После консилиума доза дексаметазона увеличивается до 32 мг/сут (16–8–8), к лечению добавляются антибактериальную терапию (моксифлоксацин (ротомокс) по 0,4 г/сут) и местную антисептическую терапию (обработка слизистой оболочки ротовой полости, половых органов 0,05% раствором хлоргексидина, слизистой конъюнктив – стерильным физиологическим раствором, закапывание в глаза 0,1% дексаметазоновых капель).

Впервые сведения в литературе о «токсическом эпидермальном некролизе» у 4 пациентов представил в 1956 г. шотландский дерматолог А. Lyell

К 25.10.2017 г. (5-й день пребывания в стационаре и 9-й день болезни) эпидермис имеет тенденцию к отслойке (положительный симптом Никольского), множественные эрозии на правом предплечье, спине, половом члене, в полости рта эрозии с белым налетом, геморрагические корки на красной кайме губ (рис. 3). На консультацию приглашен врач-аллерголог из ККБ, который подтвердил выставленный консилиумом диагноз: Токсический эпидермальный некролиз, с поражением до 95% кожных покровов и слизистых оболочек полости рта, половых органов, глаз.

Рисунок 2. Больной Ч., 3-й день стационарного лечения
а) высыпания на коже передней брюшной стенки (сверху);
б) в поясничной области (снизу) сформированы буллы (указаны стрелками) с серозным содержимым и яркими явлениями отторжения эпителия



В анализе крови от 25.10.2017 г.: Hb – 141 г/л, эритроциты – $4,54 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 228×10^9 /л, лейкоциты – $5,2 \times 10^9$ /л, миелоциты – 1%, п/я – 9%, с/я – 49%, лимфоциты – 24%, моноциты – 13%, плазматические клетки – 4%, СОЭ – 4 мм/ч. Биохимический анализ крови от 25.10.2017 г.: общий билирубин – 13,8 мкмоль/л, АЛТ – 27,5 Ед/л, АСТ – 29,3 Ед/л, мочевины – 7,4 ммоль/л, креатинин – 105,3 мкмоль/л, общий белок – 60 г/л, Na – 132 ммоль/л, K – 4,5 ммоль/л. Коагулологическое исследование: ПТИ – 108%, МНО – 1,08, фибриноген – 1,36 г/л.

На высоте развития клиническая картина синдрома Лайелла напоминает ожог 2 степени. Смертность при синдроме Лайелла составляет от 25% до 75%. Прогноз зависит от ранней диагностики и правильного комплексного лечения

26–27.10.2017 г. состояние больного стабилизировалось: состояние средней степени тяжести, температура тела – 36,7 °С в течение 3-х дней. Появление новых булл нивелировано, существовавшие ранее буллы самостоятельно вскрылись с образованием эрозированной поверхности, с признаками краевой эпителизации, в зеве остались единичные эрозии без наложений.

За весь период стационарного лечения неоднократно были проведены бактериологическое исследование содержимого булл и посев крови на стерильность с отрицательным результатом.

27.10.2017 г. в связи с установлением непрофильного для инфекционного отделения диагноза было принято решение о переводе больного в аллергологическое отделение КГБУЗ ККБ.

Рисунок 3. Больной Ч., 5-й день стационарного лечения
Высыпания на коже области предплечья со сформированными эрозиями (указаны стрелками)



В заключение мы хотим отметить следующее: синдром Лайелла является тяжелым, жизнеугрожающим осложнением лекарственной терапии. Сложность ведения таких пациентов обусловлена необходимостью создания специальных условий ухода, назначения своевременной и квалифицированной терапии.

Врачам всех специальностей стоит помнить, что многие лекарственные препараты, которые применяются в настоящее время, могут вызывать не только анафилактический шок, но и токсический эпидермальный некролиз.

Также мы хотим обратить внимание врачей на необходимость тщательного сбора эпидемиологического анамнеза, комплексной оценки преморбидного фона, клинического статуса (начальные проявления буллезной токсикодермии на фоне лихорадки), тяжести состояния, данных лабораторного обследования, что позволит квалифицированно оценить состояние больных и назначить эффективную терапию, своевременность которой может спасти жизнь больного. Кроме этого, врачи различных специальностей должны информировать своих пациентов о необходимости незамедлительной отмены лекарственных препаратов при первых признаках аллергии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: пер. с англ. Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина (гл. ред.), чл.-корр. РАМН И.С. Гушина (отв. ред.), Э.Г. Улумбекова (отв. ред.), Р.С. Фассахова (отв. ред.). М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000, с. 691. /Patterson R, Grammer LK, Greenberger PA. Allergic diseases: diagnosis and management: translation from English. Edited by Acad. of RAMS Chuchalina AG (Chief Editor), Corr. Member of RAS Gushchina IS (Editor in charge), Ulumbekova E. (Editor-in-charge), Fassakhova RS (Editor-in-charge). Moscow: GEOTAR-Medicine, 2000, p. 691.
2. Дюбокова Т.П., Жерносок В.Ф. Поражение слизистой оболочки рта при синдроме Стивенса – Джонсона – токсическом эпидермальном некролизе у детей. *Современная стоматология*, 2007, 4: 10-14. Dubkova TP, Zhernosek VF. The oral mucous membrane lesions in the Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis in children. *Sovremennaya Stomatologiya*, 2007, 4: 10-14.
3. Николаева С.С., Пейт Ю.А., Овчаренко Е.Я., Черкашина А.Л. Случай успешного лечения синдрома Лайелла. *Сибирский медицинский журнал*, 2009, 2: 103-105. /Nikolaeva SS, Reut YuA, Ovcharenko EYa, Cherkashina AL. The case of successful treatment of Lyell's syndrome. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal*, 2009, 2: 103-105.
4. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 56(2): 181-200.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00
		К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.		
		Руководитель предприятия  (Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



 **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.

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

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, действующ-

щего 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 filippova@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.