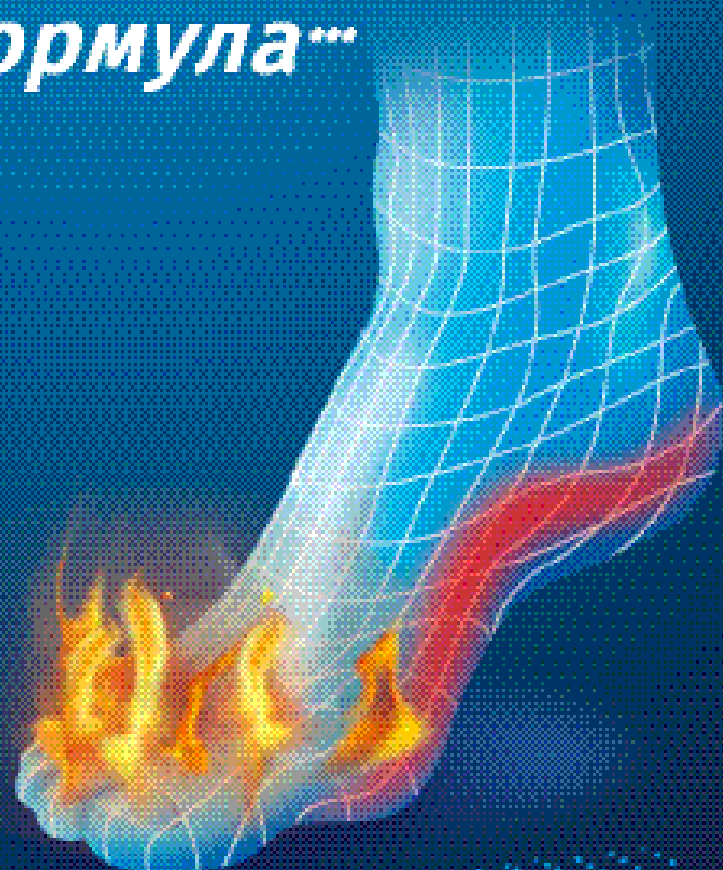


ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКА СТОПЫ ЗА 1 ПРИМЕНЕНИЕ*



Уникальная**
запатентованная
формула***



ЛАМИЗИЛ

* Инструкция по медицинскому применению препарата

** По данным ЗАО ДСМ Групп за период январь – декабрь 2017 г.

*** Патент на изобретение 2447073 Противогрибковая композиция

Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлaxoСмитКляйн

АО «ГлaxoСмитКляйн Хелскарь», 123712, Россия, Москва, Пресненская наб., 10, тел: +7(495) 777 99 50 | CH-RUS/CH-LAM/0010/18

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 12

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №12 (2018) • В ПОЛИКЛИНИКЕ

В
П
О
Л
И
К
Л
И
Н
И
К
Е

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



Разумная альтернатива известным западным брендам

NEW



Орлистат-Акрихин

МНН: орлистат

Фармакотерапевтическая группа:
ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта

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*.

Форма выпуска:
капсулы 120 мг № 42, № 84

NEW



Орлистат (Акрихин)

МНН: орлистат

Фармакотерапевтическая группа:
ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта

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

Форма выпуска:
капсулы 60 мг № 42

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

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

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения
для работы с данными по зарегистрированным лекарственным
препаратам, фармвеществам, БАД и изделиям медицинского назначения.

«КЛИФАР: ГОСРЕЕСТР»

позволяет проводить поиск более чем по 40 критериям в базах данных:

- ▶ Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- ▶ Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий реестры Армении, Белоруссии, Грузии, 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
- ▶ Стандарты лечения

▶ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMA
- ВЗН (высокозатратные нозологии)

«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 фармвеществ
- ▶ Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармвеществ (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

ГК «Ремедиум»

+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

Реклама

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины

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



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



№12 2018

КАРДИОЛОГИЯ**Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ**

Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в различных клинических ситуациях

12

CARDIOLOGY**D.V. NEBIERIDZE**

Topical issues of beta-blockers use in various clinical situations

НЕВРОЛОГИЯ**Н.В. ПИЗОВА**

Вопросы реабилитации пациентов после инсульта в амбулаторных условиях

18

NEUROLOGY**N.V. PIZOVA**

Issues in rehabilitation of patients after stroke in the out-patient setting

Г.Н. БЕЛЬСКАЯ, Л.Г. КРЫЛОВА, Д.А. СЕРГИЕНКО, С.Б. СТЕПАНОВА, Л.Д. МАКАРОВА

Опыт применения нуклеотидов в терапии больных диабетической полинейропатией

24

G.N. BELSKAYA, L.G. KRYLOVA, L.A. SERGIENKO, S.B. STEPANOVA, L.D. MAKAROVA

Experience in using nucleotides for the management Of patients with diabetic polyneuropatie

А.Б. ЛОКШИНА

Ведение пациентов с деменцией: холинергический дефицит и его коррекция

30

A.B. LOKSHINA

Management of patients with demension: holinergeric deficiency and its correction

М.В. ЗАМЕРГРАД, С.Е. ХАТКОВА

Практические аспекты реабилитации при постинсультных расстройствах равновесия

36

M.V. ZAMERGRAD, S.E. KHATKOVA

Practical aspects of balance and vestibular rehabilitation after stroke

БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР**Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, А.Ю. ОВЧИННИКОВ**

Топические деконгестанты. Мифы и реальность

40

BRONCHOPULMONOLOGY, ENT**N.A. MIROSHNICHENKO, A.Yu. OVCHINNIKOV**

Topical decongestants: myth and reality

Фитотерапия в лечении риносинуситов. Встреча экспертов

45

Phytotherapy in the treatment of rhinosinusitis. Meeting of experts

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**А.А. МАШАРОВА, Н.Н. ДАНИЛЕВСКАЯ**

Современные критерии выбора эффективной пробиотико-терапии

52

GASTROENTEROLOGY**A.A. MASHAROVA, N.N. DANILEVSKAYA**

criteria for selection of probiotics for effective therapy of gut microbiota disorders

А.Д. БАГМЕТ, А.П. РУБАН, В.Н. ЕГОРОВ, Т.В. ТАЮТИНА

Особенности вегетативной регуляции при желчнокаменной болезни до и после холецистэктомии

60

A.D. BAGMET, A.P. RUBAN, V.N. EGOROV, T.V. TAYUTINA

Features of autonomic regulation in cholelithiasis before and after cholecystectomy

В.В. ЦУКАНОВ, Ю.Л. ТОНКИХ, А.В. ВАСЮТИН

Современные аспекты лечения синдрома раздраженного кишечника

66

V.V. TSUKANOV, Yu.L. TONKIKH, A.V. VASYUTIN

Modern aspects of the treatment of irritable bowel syndrome

В.Ю. РУСЯЕВ, Д.А. ШЕПТУЛИН, Н.В. ШУЛЬПЕКОВА, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА

Рабепразол в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и функциональной диспепсии

70

V.Yu. RUSYAEV, D.A. SHEPTULIN, N.V. SHULPEKOVA, Yu.O. SHULPEKOVA

Rabeprazole in the treatment of duodenal ulcer disease and functional dyspepsia

В.А. АХМЕДОВ, М.Н. ИВАНЮК, Г.Р. БИКБАВОВА, М.Р. ИБРАГИМОВА, А.Р. ИБРАГИМОВА

Особенности течения и терапии анемии при болезни Крона

78

V.A. AKHMEDOV, M.N. IVANYUK, G.R. BIKBAVOVA, M.R. IBRAGIMOVA, A.R. IBRAGIMOVA

Features of the anemia at patients with Crohn's disease

Круглый стол: обсуждение клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональных расстройств билиарного тракта

83

Roundtable discussion: Discussion of the Russian Gastroenterological Association clinical guidelines for the diagnosis and treatment of functional disorders of the biliary tract

РЕВМАТОЛОГИЯ**Е.Ю. АЛЕКСЕНКО, Ю.Ф. ГАТИЯТОВ**

Изменение показателей антиоксидантной защиты больных остеоартрозом на фоне лечения комбинированным хондропротективным препаратом

92

RHEUMATOLOGY**E.Yu. ALEKSENKO, Yu.F. GATIYATOV**

Change of antioxidant protection indicators in patients with osteoarthritis in the course of the treatment with a combined chondroprotective drug

Г.Р. ИМАМЕТДИНОВА, Е.В. ИГОЛКИНА

Топические формы диклофенака в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата

98

G.R. IMAMETDINOVA, E.V. IGOLKINA

Topical diclofenac for the treatment of the musculoskeletal diseases

Д.В. БУХАНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.М. ТАРАСОВА, Ш. ЭРДЕС, Т.В. ДУБИНИНА, Г.В. ЛУКИНА, Н.В. ДЕМИДОВА, А.В. ВОЛКОВ, Н.Н. ЮДКИНА, М.В. ЧЕРКАСОВА, М.Е. ДИАТРОПТОВ
Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

А.В. ПЕТРОВ, Л.Г. СТРОНГИН
Гипогликемии после старта инсулинотерапии по результатам структурированного самоконтроля и мониторинга глюкозы

А.С. ПОГОРЕЛОВА
Обзор эффективности и безопасности готовой фиксированной комбинации инсулина деглудек и лираглутида при лечении сахарного диабета 2-го типа

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Е.В. ДВОРЯНKOVA, Д.Р. МИЛЬДИХОВА, И.М. КОРСУНСКАЯ
К вопросу терапии акне системными ретиноидами

О.И. СИДОРОВИЧ, Е.А. ЦЫВКИНА
Фотодерматозы: профилактика и лечение

Ю.Л. КОРСАКОВА, Т.В. КОРОТАЕВА
Таргетный синтетический препарат для лечения псориатического артрита и псориаза – апремиласт

ГИНЕКОЛОГИЯ

Т.Н. САВЧЕНКО, В.А. АЛЕШКИН, С.С. АФАНАСЬЕВ, М.И. АГАЕВА
Современные способы терапии и профилактики постменопаузального остеопороза

И.В. КУЗНЕЦОВА, Л.В. ЕВСЮКОВА, В.А. КОНОВЛОВ
Комбинированная оральная контрацепция. Есть ли ресурс для расширения использования?

Н.А. БУРАЛКИНА, Е.Э. АРУТЮНОВА, Г.А. ВЛАСОВА
Глобальные проблемы витамин-D-статуса: причины, патогенетические механизмы, лечение, меры профилактики

В.Л. ТЮТЮННИК, А.А. ВЕРЕСОВА, Е.А. СИРОТКИНА, Н.Е. КАН
Воспалительные заболевания органов малого таза: основные принципы терапии

Я.З. ЗАЙДИЕВА, В.Е. БАЛАН
Витамин D и репродуктивное здоровье женщин (обзор литературы)

ПРАКТИКА

А.А. ЯКОВЕНКО
Эффективность использования комбинированной терапии постдилюционной онлайн-гемодиализации и препаратов кетоаналогов аминокислот в коррекции белково-энергетической недостаточности у гемодиализных пациентов

Т.В. КОСЕНKOVA, Н.П. КУПРИНА, А.А. РУШАНЯН
Анализ уровня инвалидности детей и подростков вследствие патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани в Воронежской области за 2015–2017 годы

ДИССЕРТАНТ

Е.В. КОЧЕТОВА
Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson

А.П. ВАСИЛЬЕВ, Н.Н. СТРЕЛЬЦОВА
«Спортивное сердце»

Е.А. КЛИМОВ, А.В. МАЛАХОВА, Л.А. КОРОБЕЙНИКОВА, Ю.Э. АЗИМОВА, О.И. РУДЬКО, З.Г. КОКАЕВА, И.М. КОРСУНСКАЯ, В.В. СОБОЛЕВ
Ассоциации полиморфных вариантов генов холинэргической системы с паническим расстройством

Т.А. ДЕГАЕВА, Л.Н. ГОНЧАРОВА, И.В. СЫЧЕВ
Разработка дополнительных критериев развития осложнений у больных артериальной гипертензией на основе носительства полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы

С.С. РАМАЗАНОВА, И.Б. МАНУХИН, А.Л. ТИХОМИРОВ, С.В. ФИРИЧЕНКО
Оптимизация медицинской помощи больным с внематочной беременностью на догоспитальном этапе

106 D.V. BUKHANOVA, B.S. BELOV, G.M. TARASOVA, Sh. ERDES, T.V. DUBININA, G.V. LUKINA, N.V. DEMIDOVA, A.V. VOLKOV, N.N. YUDKINA, M.V. CHERKASOVA, M.E. DIATROPTOV
Efficacy, safety and immunogenicity of a trivalent inactivated split influenza vaccine in patients with rheumatic diseases

ENDOCRINOLOGY

112 A.V. PETROV, L.G. STRONGIN
Hypoglycemia after initiating insulin therapy based on the results of structured self-control and monitoring of blood glucose

118 A.S. POGORELOVA
A review of the efficacy and safety of the finished fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus

DERMATOLOGY

128 E.V. DVORYANKOVA D.P. MILDZIKHOVA, I.M. KORSUNSKAYA
More on acne therapy with systemic retinoids

132 O.I. SIDOROVICH, E.A. TSYVKINA
Photodermatoses: prevention and treatment

136 Yu.L. KORSAKOVA, T.V. KOROTAEVA
Apremilast: target synthetic drug for the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis

GYNECOLOGY

142 T.N. SAVCHENKO, B.A. ALESHKIN, S.S. AFANASYEV, M.I. AGAeva
Modern methods of prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

146 I.V. KUZNETSOVA, L.V. EVSYUKOVA, V.A. KONOVALOV
Combined oral contraception: is there a resource for increased use?

152 N.A. BURALKINA, MD, E.E. ARUTYUNOVA, G.A. VLASOVA
Global vitamin D status problems: causes, pathogenetic mechanisms, treatment, prevention measures

160 V.L. TYUTYUNNIK, A.A. VERESOVA, E.A. SIROTKINA, N.E. KAN
Pelvic inflammatory disease: basic principles of therapy

164 Ya.Z. ZAYDIEVA, V.E. BALAN
Vitamin D and women's reproductive health (literature review)

PRACTICE

174 A.A. YAKOVENKO
Efficiency of post-dilution online hemodiafiltration therapy in combination with ketoanalogues of amino acid in the correction of protein-energy malnutrition in hemodialysis patients

180 T.V. KOSENKOVA, N.P. KUPRINA, A.A. RUSHANYAN
Clinical measures of disability in children and adolescents due to pathology of the musculoskeletal system and connective tissue in the Voronezh region in 2015–2017

DISSERTANT

182 E.V. KOCHETOVA
Comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease by means of multicomponent ADO index and Charlson comorbidity index

185 A.P. VASILEV, N.N. STRELTSOVA
Athlete's heart

190 E.A. KLIMOV, A.V. MALAKHOVA, L.A. KOROBEINIKOVA, Yu.E. AZIMOVA, O.I. RUDKO, Z.G. KOKAEVA, I.M. KORSUNSKAYA, V.V. SOBOLEV
Polymorphic variants of the cholecystokinergic system genes: associations with panic disorders

196 T.A. DEGAeva, L.N. GONCHAROVA, I.V. SYCHEV
Development of additional criteria for development of complications in patients with arterial hypertension who are carriers of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism

202 S.S. RAMAZANOVA, I.B. MANUKHIN, A.L. TIKHOMIROV, S.V. FIRICHENKO
Optimization of medical care for patients with ectopic pregnancy at the prehospital stage



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., академик 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

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

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.И. Мечникова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей 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

Сухих 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.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 27 июня 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС АБС

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018

FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

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 RANS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Diabetology

Apolikhina 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

Iilina 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 Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute J.I. of the Moscow Health Department

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

Maev IV, Acad. 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 Allergology, 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

Semiglavov VF, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FBGU 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

Shlyakhto 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 Palitov, 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

ХОРОШИЙ СОН – ХОРОШИЙ РОДИТЕЛЬ

Исследования показали, что постоянное недосыпание или плохое качество сна могут поставить вас под угрозу для ряда состояний здоровья. Новое исследование от Келли Ту, специализирующейся на проблемах семьи и развития человеческого потенциала (Университет штата Иллинойс), и ее коллег рассматривает связь между материнским сном и вседозволенностью в воспитании ребенка в позднем подростковом возрасте. Выводы показывают, что у матерей, которые не получают достаточно сна или которые дольше засыпают во время беременности, наблюдается тенденция к воспитанию детей со слабой или непоследовательной дисциплиной.

Чтобы исследовать продолжительность и качество сна у матерей, 234 матерям выдали актиграфы – устройство, напоминающее наручные часы. Актиграф обнаруживает движение ночью и определяет, есть ли нарушение сна. Подростки затем заполняли вопросники о том, как они воспринимали родительство своих матерей. Выводы показали, что у матерей, у которых была высокая продолжительность сна или у которых было малое время засыпания, были дети, которые сообщили о более низких уровнях вседозволенности воспитания.



ОПУБЛИКОВАНЫ ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГОВОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ НА ПРЕДМЕТ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Согласно обновленным рекомендациям скрининг злокачественных новообразований кишечника необходимо начинать в возрасте 45 лет. Американское онкологическое общество обновило рекомендации по скрининговому обследованию на предмет выявления злокачественных новообразований кишечника. После проведения систематического обзора литературы и проведения аналитического микромоделирования авторы исследования установили, что скрининг, проведенный любым из существующих методов, значительно снижает показатели частоты развития злокачественных новообразований кишечника и смертности. Взрослым людям в возрасте 45 лет и старше, которые находятся в группе среднего риска, рекомендовано проходить регулярное скрининговое обследование с использованием высокочувствительного анализа кала или структурного (визуального) осмотра, в зависимости от предпочтений пациента и доступности анализов. При положительных результатах скрининга необходимо провести дальнейшую колоноскопию.



УЧЕНЫЕ НАШЛИ НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ БОРЬБЫ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К АНТИБИОТИКАМ

10 лет назад бактерия *Acinetobacter baumannii* стала одним из шести наиболее серьезных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, в большей степени по причине того, что бактерия широко распространена в больницах и вызывает такие инфекции, как сепсис и пневмония. Ученым удалось установить, как *A. baumannii* строит защитное покрытие, позволяющее ей оставаться вирулентной, избегая действия антибиотиков. Ученые выявили, что в данном механизме ключевую роль играет сеть молекул, названная BfmRS, которая включает и выключает конкретные гены. Сначала ученые генетически изменили штаммы бактерий, для того чтобы либо активировать данную сеть, либо повредить ее. При активации BfmRS ученые обнаружили, что сеть молекул вызывает устойчивый к лечению антибиотиками сепсис у мышей. Использование секвенирования РНК для перепрограммирования генов *A. baumannii* дало ученым возможность определить, что BfmRS контролирует гены, которые влияют на деление клеток и защитную оболочку вокруг клеток. Исследуя штамм *A. baumannii*, в котором отсутствовала сеть BfmRS, ученые также обнаружили мутации, которые позволяли бактерии быть устойчивой к антибиотикам без помощи BfmRS. Ученые полагают, что прямое воздействие на BfmRS может помочь бороться с инфекциями, резистентными к лекарственным препаратам.



РОССИЙСКИМИ УЧЕНЫМИ ПРОВЕДЕНЫ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

Результаты тестов показали увеличение продолжительности жизни больных мышей на 69,5%. Ученые НИТУ «МИСиС» и Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова провели успешные доклинические исследования нового противоопухолевого препарата, основанного на наночастицах магнетита. Результаты тестов показали увеличение продолжительности жизни больных мышей на 69,5%.

Препарат состоит из сферических наночастиц магнетита, содержащих цитостатическое вещество, и векторных молекул, выполняющих функцию «проводника», который сопровождает частицы с цитостатиком к пораженному органу. Молекула является антителом к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) – сигнальному белку, который синтезирует клетки для стимулирования образования эмбриональной сосудистой системы. Российские ученые одними из первых использовали векторную молекулу в необычном функционале, раньше ее применяли как самостоятельное лекарственное средство. Несмотря на то что монотерапия с применением этих антител пока не показала высокой эффективности, перспектива использования белка в качестве «проводника» для доставки лекарственных препаратов остается актуальной. Руководитель научной группы, заведующий лабораторией «Биомедицинские наноматериалы» НИТУ «МИСиС» Максим Абакумов рассказал о результатах исследования. Предложенная терапевтическая схема достаточно эффективна: эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что продолжительность жизни животных, проходящих лечение разработанным препаратом, увеличилась на 69,5% – с 23 дней до 39. Помимо этого, созданное вещество может использоваться для визуализации ткани опухоли в процессе МРТ-исследования. Это потенциально может быть применимо для облегчения работы хирургов в ходе оперативного лечения с целью визуализации границ пораженного органа.



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

ИССЛЕДОВАНИЕ DYNAGITO® ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛО ПРОГРЕСС В ЛЕЧЕНИИ ХОБЛ

В 2010 г. ХОБЛ была одной из основных причин смертности в мире. ВОЗ прогнозирует, что к 2030 г. ХОБЛ станет третьей среди самых частых причин смерти в мире. К этому же времени ХОБЛ станет седьмой среди самых частых причин потери здоровой жизни (DALY – disability-adjusted life years) в мире. В США ХОБЛ уже является третьей среди самых частых причин смерти. Это прогрессирующая болезнь, при которой в результате структурных изменений легочной ткани в легких накапливается воздух – он затрудняет дыхание и усложняет ежедневную жизнь пациентов с момента своего появления. Долгосрочный прогноз для пациентов после госпитализации из-за обострения ХОБЛ неутешителен: 50% из них умирают в течение пяти лет. Объявлены результаты 52-недельного клинического исследования DYNAGITO® с участием более 7 800 пациентов, живущих с диагнозом ХОБЛ более года. Исследование DYNAGITO® – это часть масштабной клинической программы III фазы TOViTO®, включающей более 16 000 пациентов. Она проводилась для оценки эффективности и безопасности применения тиотропия и олодатерола при ХОБЛ. Исследование DYNAGITO® продемонстрировало, что комбинация тиотропия и олодатерола на 7% эффективнее снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, чем тиотропий. Во время исследования не было отмечено новых побочных эффектов или вопросов, связанных с безопасностью комбинированного препарата. В ходе его проведения комбинация тиотропия и олодатерола показала схожий с тиотропием профиль безопасности. Результаты исследования были опубликованы в журнале The Lancet Respiratory Medicine. Это исследование также подтверждает мнения экспертов о том, что двойная бронходилатационная терапия ДДАХ/ДДБА играет основную роль в лечении пациентов с ХОБЛ, облегчая симптомы заболевания и снижая риск обострений.



УЧЕНЫЕ НАШЛИ НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ БОРЬБЫ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К АНТИБИОТИКАМ

Ученым удалось установить, как *A. baumannii* строит защитное покрытие, позволяющее ей оставаться вирулентной, избегая действия антибиотиков. 10 лет назад бактерия *Acinetobacter baumannii* стала одним из шести наиболее серьезных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, в большей степени по причине того, что бактерия широко распространена в больницах и вызывает такие инфекции, как сепсис и пневмония. Ученым известно, что *A. baumannii* вырабатывает устойчивость к лечению, создавая капсулу для своей защиты, однако до сих пор были неизвестны механизмы, с помощью которых бактерии удается сделать это. Американским ученым удалось установить, как *A. baumannii* строит защитное покрытие, позволяющее ей оставаться вирулентной, избегая действия антибиотиков. Ученые выявили, что в данном механизме ключевую роль играет сеть молекул, названная BfmRS, которая включает и выключает конкретные гены. Сначала ученые генетически изменили штаммы бактерий, для того чтобы либо активировать данную сеть, либо повредить ее. При активации BfmRS ученые обнаружили, что сеть молекул вызывает устойчивый к лечению антибиотиками сепсис у мышей. Использование секвенирования РНК для перепрограммирования генов *A. baumannii* дало ученым возможность определить, что BfmRS контролирует гены, которые влияют на деление клеток и защитную оболочку вокруг клеток. Исследуя штамм *A. baumannii*, в котором отсутствовала сеть BfmRS, ученые также обнаружили мутации, которые позволяли бактерии быть устойчивой к антибиотикам без помощи BfmRS. Авторы исследования отмечают, что обнаруженная ими система, состоящая из двух белков, контролирует глобальную сеть белков, которая необходима для того, чтобы бактерия *A. baumannii* обладала множественной лекарственной устойчивостью. Ученые полагают, что прямое воздействие на BfmRS может помочь бороться с инфекциями, резистентными к лекарственным препаратам.



РОССИЙСКИМИ УЧЕНЫМИ ПРОВЕДЕНЫ ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

Результаты тестов показали увеличение продолжительности жизни больных мышей на 69,5%. Ученые НИТУ «МИСиС» и Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова провели успешные доклинические исследования нового противоопухолевого препарата, основанного на наночастицах магнетита. Результаты тестов показали увеличение продолжительности жизни больных мышей на 69,5%. Препарат состоит из сферических наночастиц магнетита, содержащих цитостатическое вещество, и векторных молекул, выполняющих функцию «проводника», который сопровождает частицы с цитостатиком к пораженному органу. Молекула является антителом к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) – сигнальному белку, который синтезируют клетки для стимулирования образования эмбриональной сосудистой системы. Российские ученые одними из первых использовали векторную молекулу в необычном функционале, раньше ее применяли как самостоятельное лекарственное средство. Несмотря на то что монотерапия с применением этих антител пока не показала высокой эффективности, перспектива использования белка в качестве «проводника» для доставки лекарственных препаратов остается актуальной. Руководитель научной группы, заведующий лабораторией «Биомедицинские наноматериалы» НИТУ «МИСиС» Максим Абакумов рассказал о результатах исследования. Предложенная терапевтическая схема достаточно эффективна: эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что продолжительность жизни животных, проходящих лечение разработанным препаратом, увеличилась на 69,5% – с 23 до 39 дней. Помимо этого, созданное вещество может использоваться для визуализации ткани опухоли в процессе МРТ-исследования. Это потенциально может быть применимо для облегчения работы хирургов в ходе оперативного лечения с целью визуализации границ пораженного органа.



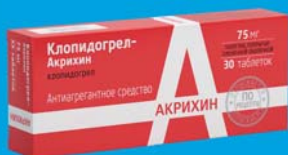
Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



Разумная альтернатива известным западным брендам

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Код АТХ: B01AC06. Рег. ул.: ЛПР-00866/10



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

Код АТХ: C03AA03. Рег. ул.: ЛПР-005640/09



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

Код АТХ: C10AA05. Рег. ул.: ЛПР-001615/01



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

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

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

УЧЕНЫЕ ВЫЯВИЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И ПОТЕРЕЙ МАССЫ ТЕЛА

Таргетирование сигнального пути, который активируется никотином, может помочь в борьбе с ожирением. Давно известно, что клетки белой жировой ткани аккумулируют триглицериды и другие вредные вещества, в то время как бурая жировая ткань сжигает энергию и защищает от избыточного увеличения массы тела. Американские ученые определили сигнальный путь, который стимулирует клетки бурой жировой ткани сжигать энергию, при этом они обнаружили, что никотин способствует данному процессу. Проводя мониторинг более 20 нейротрансмиттеров у мышей, ученые выявили, что сигнальный путь CHRNA2 активен, когда организм трансформирует бурую жировую ткань в энергию для защиты от холода. При деактивации CHRNA2 у мышей увеличилась масса тела. При измерении уровня нейротрансмиттеров в жировых клетках установили, что никотиновый ацетилхолин стимулировал сигнальный путь CHRNA2. Исследователи полагают, что методы лечения, воздействующие на сигнальный путь CHRNA2, могут быть эффективны в борьбе с ожирением. В настоящее время авторы исследования ищут вещество, которое может воздействовать на сигнальный путь CHRNA2, для того чтобы стимулировать потерю массы тела и предотвратить ожирение. Они также изучают другие неврологические химические вещества, которые могут активировать бурую жировую ткань.



РОССИЙСКИЕ ЖЕНЩИНЫ СТАЛИ РЕЖЕ ДЕЛАТЬ АБОРТЫ

В России отмечено снижение числа аборт в 2017 году на 8,8% по сравнению с 2016 годом. Общее число аборт в прошлом году составило 627,1 тыс. по сравнению с 688,1 тыс. в 2016 году. При этом среди тех, кто забеременел впервые, зафиксировано 45,8 тыс. аборт (7,3% от общего числа). Минздрав отмечает, что более половины (54,1% по сравнению с 58,9% в 2016 году) аборт были медицинскими (легальными), 17,9% – самопроизвольными, 17,5% проведены медикаментозным способом. Еще 3,6% названы неуточненными, так как проводились вне медучреждений. Аборт по медицинским показаниям зафиксировано только 2,8% (по сравнению с 4,2% в 2016 году), нелегальных (криминальных) – 0,06% (0,5% в 2016 году). Статистика аборт в раннем возрасте также показала некоторое снижение. Так, в 2017 году зафиксировано 231 случай прерывания беременности у девочек в возрасте до 14 лет включительно (263 в 2016 году), 4,86 тыс. аборт у девушек в возрасте 15–17 лет (6,49 тыс. в 2016 году). При этом данные показатели около 10 лет назад составляли 966 (2005 год) и 34,6 тыс. (2007 год) случаев соответственно. Наибольшее число прерываний беременности на тысячу женщин фертильного возраста зафиксировано в Уральском федеральном округе (25,1), Сибирском федеральном округе (26), на Дальнем Востоке (26,3).



РОССИЙСКИЕ УЧЕНЫЕ-БИОЛОГИ РАЗРАБОТАЛИ ПРОГРАММУ, ПРЕДСКАЗЫВАЮЩУЮ ХОД РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Программа позволяет предсказать ход развития болезни Паркинсона, опираясь на данные наблюдений за тысячами больных на разных стадиях ее прогрессии. Биологи Санкт-Петербургского политехнического университета, Университета ИТМО и Института экспериментальной медицины создали программу, которая умеет находить следы болезни Паркинсона и предсказывать ее дальнейшее развитие почти со 100% точностью. Один из разработчиков, Марина Карпенко, рассказала, что программа способна предсказать, проявятся ли у пациента определенные нарушения в будущем. Например, у пациентов с болезнью Паркинсона, у которых сильно снижено количество меди в крови, вероятнее всего, в будущем проявится такой симптом, как «синдром пизанской башни», при развитии которого тело человека начинает наклоняться вбок. Программа позволяет предсказать ход развития болезни Паркинсона, опираясь на данные наблюдений за тысячами больных на разных стадиях ее прогрессии. В настоящее время ученые все еще не понимают механизмов, которые заставляют клетки мозга накапливать в себе тау-белок, бляшки бета-амиоида, клубки альфа-синуклеина и прочих потенциальных причин развития этих болезней. В связи с этим биологи не только не могут создать лекарства от болезней Альцгеймера и Паркинсона, но и не могут понять, является ли первая способной к заражению и по каким причинам они развиваются. Биологи объясняют, что, несмотря на отсутствие полного понимания того, что именно запускает накопление альфа-синуклеина в нейронах, некоторые особенности в работе организма больного позволяют предсказать то, что с ним будет происходить дальше, и начать лечение до того, как новые симптомы начнут проявлять себя. Различные проявления болезни Паркинсона зависят от десятков или даже сотен индивидуальных различий в работе нейронов или в составе крови, в связи с этим поиск этих сходств и был поручен компьютерному алгоритму, который анализирует уже имеющиеся истории болезни и сравнивает их с новыми данными, вводимыми врачами и биологами. Эта программа, анализируя данные, помогает врачу подобрать лекарственные препараты, наиболее эффективные для носителя этого набора симптомов болезни Паркинсона, и предсказывает ее дальнейшее развитие.



УЧЕНЫЕ РОССИИ И США РАЗРАБОТАЛИ МЕТОДИКУ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Технология позволяет своевременно выявить отклонения или задержки созревания, которые лежат в основе различных врожденных заболеваний. Учеными из Международного томографического центра СО РАН, Томского государственного университета и Университета Вашингтона (США) разработан способ изучения развития головного мозга плода на ранних стадиях, это позволит вовремя выявлять отклонения, ведущие к врожденным заболеваниям. Данная методика позволяет внутриутробно определять степень миелинизации структур головного мозга плода на самых начальных этапах. Это в свою очередь позволит своевременно выявить отклонения или задержки созревания, которые лежат в основе различных врожденных заболеваний и нейрофизиологических отклонений. Для проведения диагностики учеными используются карты макромолекулярной протонной фракции (МПФ) – изображения содержания ядер водорода, входящих в состав клеточных мембран. Преимуществом метода является то, что для него подходят данные, полученные на любом томографе. Основной идеей является специальная математическая обработка изображений. Алгоритм позволяет видеть сигналы, исходящие от клеточных мембран. Технологический прорыв заключается в том, что ученые научились реконструировать карты МПФ с использованием исходных данных, которые могут быть получены практически на любом клиническом томографе.



ПЕРВЫЙ МГМУ ИМ. СЕЧЕНОВА БУДЕТ ОБУЧАТЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДИЕТОЛОГОВ

В России появятся молекулярные диетологи с высшим образованием – соответствующий образовательный курс введен Первым МГМУ имени И.М. Сеченова. Специальность включена в «Атлас новых профессий», а с 1 сентября по этому направлению уже начнется обучение. Молекулярные диетологи разрабатывают индивидуальные схемы питания на основании генетических факторов и характеристик физиологических процессов конкретного человека, а также влияния на них молекулярного состава пищи. Новая специальность предполагает получение знаний в области генетики и диетологии и понимание процессов производства пищевых продуктов. Параллельно в университете открылось новое подразделение: клиника управления здоровьем на базе Института персонализированной медицины. В этом учреждении врачи новой специальности смогут практиковаться. Как пояснили врачи, современные исследования показывают, что индивидуально составленное правильное питание может значительно продлить активную жизнь человека.



Леркамен®

Лерканидипин

Первый лерканидипин,
зарегистрированный в России*



*Даты государственной регистрации: инструкция по медицинскому применению Леркамен® 10 от 07.09.2009 (с внесенными изменениями к инструкции №1 от 14.05.2010, №2 от 09.04.2012, №3 от 11.09.2014) и Леркамен® 20 от 01.09.2008 (с внесенными изменениями к инструкции №1 от 17.11.2009, №2 от 14.05.2010, №3 от 09.04.2012, №4 от 01.12.2014)



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТН: Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-007057/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008

По лицензии Recordati

1. Barrios V., Navarro A., Esteras A., Luque M., Romero J., Tamargo J., Prieto L., Carrasco J.L., Herranz I., Navarro-Cid J., Rullopo L.M. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elyps study. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100. 2. Barrios V., Escobar C., Navarro A., et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006; 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br. J. Card., 2006; 13: 434-440.

Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Lerc_1_2017 Одобрено 08.2017



000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва,
Пресненская наб. д. 10, 5/1 «Баши на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-hemi.ru>

Реклама

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В обзоре анализируются актуальные вопросы применения бета-блокаторов в клинической практике. Обращается внимание практических врачей на возможности применения тех или иных бета-блокаторов в различных клинических ситуациях. Некоторые бета-блокаторы, особенно неселективные, обладают отрицательными эффектами и не могут быть использованы в определенных клинических ситуациях (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа). Современные супер-селективные бета-блокаторы не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко применяться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме и СД 2-го типа. В обзоре акцент сделан на метопролола тартрат, который имеет наиболее широкую доказательную базу эффективности при различных ССЗ. Еще одной проблемой, относящейся к бета-блокаторам, является нечастое их назначение или использование в недостаточных дозах. В связи с этим практическому врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах, согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: бета-блокаторы, метаболические эффекты, частота сердечных сокращений, метопролола тартрат.

D.V. NEBIERIDZE, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Federal Budgetary Healthcare Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

TOPICAL ISSUES OF BETA-BLOCKERS USE IN VARIOUS CLINICAL SITUATIONS

The article provides a review of the topical issues of beta-blockers use in the clinical practice. Attention of practitioners is drawn to the possibility of using these or other beta-blockers in various clinical situations. Some beta-blockers, especially non-selective ones, have negative effects and cannot be used in certain clinical situations (metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus). Modern super-selective beta-blockers do not have these negative effects and can be widely used in clinical practice, including metabolic syndrome and type 2 diabetes. The review focuses on metoprolol tartrate, which has the most extensive evidence base for efficient treatment of various cardiovascular diseases. Another problem related to beta-blockers is their infrequent use or use at inadequate doses. In this connection, a practitioner should prescribe them at the recommended therapeutic doses in various clinical situations, according to the instructions for use of the drug.

Keywords: beta-blockers, metabolic effects, heart rate, metoprolol tartrate.

Бета-блокаторы (ББ) длительное время применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). ББ оказывают не только антигипертензивное действие, но и антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет снижения потребности миокарда в кислороде. ББ являются одним из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование сердечной недостаточности и снижающих смертность. Необходимость использования ББ при АГ, ИБС, ХСН нашло отражение в соответствующих клинических рекомендациях [1–3]. Современную кардиологическую практику невозможно представить без бета-блокаторов.

ББ были первыми из антигипертензивных препаратов, наряду с диуретиками, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 90-х годов метаанализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16%, а инсультов – на 42% [4, 5].

Вместе с тем ряд вопросов, связанных с применением БАБ, требуют обсуждения. Несмотря на доказанную эффективность БАБ во многих клинических ситуациях, в реальной клинической практике они назначаются не так часто. Например, в западных странах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, эти препараты назначаются у 58% больных, причем только 11% получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей, что могут развиваться побочные эффекты – брадикардия, развитие бронхоспазма, отрицательные метаболические эффекты. Особое внимание в последние годы уделяется отрицательным метаболическим эффектам, ограничивающим применение ББ, например при метаболическом синдроме и СД 2-го типа.

В ранних исследованиях было показано, что ББ нарушают толерантность к глюкозе вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 месяцев лечения как неселективными, так и селективными ББ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных с АГ [7, 8]. Однако пропранолол, неселектив-

ный ББ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные ББ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 недель атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%, в то время как ингибитор АПФ трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени лечения.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на толерантность к глюкозе вызвано ухудшением чувствительности тканей к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованными через β_2 -рецепторы [10, 11]. Селективные ББ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен при назначении в высоких дозах (выше рекомендованных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата).

В ряде исследований показано, что ББ, особенно неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень ТГ и снижая уровень ХС ЛПВП [12, 13].

Опасения по поводу использования ББ при метаболических нарушениях и СД усилились после анализа крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших ББ, частота развития сахарного диабета была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [14–16]. Однако в этих исследованиях в качестве ББ использовался атенолол, что не помешало некоторым исследователям распространить отрицательные метаболические эффекты атенолола на весь класс ББ и исключить их из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики [17]. В вышедших недавно американских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2017) ББ не рекомендуются в качестве средства выбора при неосложненной гипертензии [18]. При этом критики ББ не учитывают, что существуют высокоселективные ББ, которые значительно расширили возможность их использования, в том числе и у больных с метаболическими нарушениями и СД.

Бета-блокаторы были первыми из антигипертензивных препаратов, наряду с диуретиками, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ неизменно отмечается, что отрицательные метаболические эффекты БАБ не распространяются на современных их представителей – небиволол, карведилол, метопролол и бисопролол [1]. Одним из широко приме-

няемых препаратов является метопролол – селективный антагонист бета₁-адренорецепторов, широко применяющийся в кардиологии более 40 лет. Указанный бета-блокатор имеет широкую доказательную базу в плане эффективности и безопасности у различной категории пациентов: с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Особенно это касается метопролола тартрата, который применялся в крупных клинических рандомизированных исследованиях, результаты которых стали основой для лечения тяжелых кардиологических больных.

В опубликованном в начале 90-х годов метаанализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16%, а инсультов – на 42%

Метопролол тартрат является единственным бета-блокатором, доказавшим эффективность в плане влияния на конечные точки в сравнительном исследовании у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. В исследовании MAPHY, (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives), в котором участвовали 3 234 пациента мужского пола 40–64 лет с диастолической артериальной гипертензией (диастолическое АД выше 100 мм рт. ст.), оценивалась эффективность метопролола в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (внезапная смерть и инфаркт миокарда). Группа сравнения (1 635 больных) получала терапию тиазидным диуретиком. Результаты исследования показали преимущество метопролола в предотвращении коронарной смерти, фатального и нефатального инфаркта миокарда. Учитывая одинаковый антигипертензивный эффект в обеих группах, было выдвинуто предположение о наличии у метопролола дополнительного протективного действия [19]. Вместе с тем необходимо понимать, что в большинстве случаев добиться адекватного контроля АД возможно с помощью комбинированной антигипертензивной терапии, что было продемонстрировано во многих исследованиях [20–22].

Если при неосложненной АГ преимущество имеют суперселективные ББ, то при ИБС ситуация несколько иная, выбор ББ более широк. Более того, атенолол, критикуемый как препарат с отрицательными метаболическими эффектами, имеет доказательную базу эффективности применения при стабильно протекающей ИБС. В крупномасштабном исследовании INVEST, в котором участвовали более 2200 пациентов с АГ и ИБС, сравнивалась эффективность верапамила и атенолола в отношении влияния на конечные точки. При этом отмечена одинаковая эффективность обеих стратегий лечения, было установлено, что вне зависимости от характера лечения его успех во многом зависел от адекватного снижения ЧСС. Наиболее выраженное снижение относительного риска развития нефатального ИМ, смерти или инсульта наблюдалось при достижении ЧСС покоя 55–60 уд/мин [23].

Неслучайно и в российских и европейских рекомендациях по стабильно протекающей ИБС атенолол рекомендуется применять наряду с другими бета-блокаторами. Тем более удивительно, что в упомянутых новых американских рекомендациях по АГ не рекомендуется применять атенолол при стабильной ИБС.

Метопролол тартрат является единственным бета-блокатором, доказавшим эффективность в плане влияния на конечные точки в сравнительном исследовании у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией

Интересно, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, доказательную базу эффективности имеют и некоторые неселективные ББ – тимолол и пропранолол.

На фоне лечения бета-блокаторами увеличивается толерантность к физической нагрузке, снижается число приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда. Кроме того, доказана эффективность этой группы препаратов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в плане профилактики повторного инфаркта и сердечно-сосудистой смертности. Наибольшее количество исследований посвящено применению метопролола тартрата.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MIAMI (Metoprolol in acute myocardial infarction), в котором участвовали 5 778 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда, было показано положительное влияние метопролола (200 мг в сутки после дробного внутривенного введения) в ранние сроки при поступлении в стационар, на ближайший прогноз. Оценивали смертность, частоту развития осложнений (фибрилляции желудочков, суправентрикулярных аритмий) в течение 15 дней. Среди больных с высоким риском неблагоприятного исхода (примерно 30% включенных больных) отмечено снижение смертности на 29%. Наиболее значительным эффект был достигнут в группах больных с подтвержденным ИМ, которым лечение начато в течение первых 7 ч от поступления. В группе метопролола суправентрикулярные аритмии, необходимость применения сердечных гликозидов, антиаритмических, наркотических средств были достоверно ниже [24]. В исследовании Göteborg Metoprolol Trial, в которое были включены пациенты 40–74 лет, поступившие в стационар с подозрением на острый инфаркт миокарда в течение 48 ч от начала симптомов, участники были рандомизированы на группы метопролола и плацебо [25]. После дробного введения 15 мг метопролола внутривенно переходили на пероральный прием метопролола тартрата в дозе 200 мг в сутки. Смертность в группе лечения метопрололом оказалась достоверно ниже как в течение первых 3 мес. наблюдения (10 против 19%, $p = 0,036$), так и в течение года – 21, против 27%, $p = 0,0099$).

В исследовании Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study из 1 434 больных ИМ, получивших тромболитическую терапию, у половины была начата терапия

метопрололом в первые сутки с внутривенного введения, а остальные получали метопролол только на 6-е сутки в дозе 50 мг дважды в сутки с увеличением в дальнейшем суточной дозы до 200 мг. В группе ранней терапии достоверно реже регистрировались эпизоды ишемии и рецидивы ИМ в течение первой недели [26].

В исследовании RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) с применением каптоприла или метопролола или их комбинации в первые сутки острого инфаркта миокарда оценивалось влияние вышеперечисленных режимов лечения на прогноз в течение 6 мес. Лечение метопрололом ассоциировалось со снижением числа чрескожной реваскуляризации, меньшим числом побочных эффектов [27].

Благоприятное влияние метопролола на прогноз (смертность и развитие повторного инфаркта миокарда) в течение 3 лет установлено в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial). В данном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были сформированы две группы: плацебо (147 человек) и метопролол 100 мг 2 раза в сутки (154 человека). Рандомизация проводилась с 11-го по 18-й день от развития ИМ, наблюдение длилось 36 мес. Результаты продемонстрировали снижение общей смертности, частоты повторного инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, а также цереброваскулярных событий и АКШ в группе лечения. Наиболее выраженный эффект наблюдался у больных с распространенным инфарктом миокарда [28].

Есть данные, свидетельствующие о том, что применение метопролола в первые сутки у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичной ангиопластике коронарных артерий, ассоциировано с меньшей зоной инфаркта, большей фракцией выброса ЛЖ, определенными с помощью МРТ на 5–7-й день ИМ [29].

Есть данные, свидетельствующие о том, что применение метопролола в первые сутки у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичной ангиопластике коронарных артерий, ассоциировано с меньшей зоной инфаркта, большей фракцией выброса ЛЖ, определенными с помощью МРТ на 5–7-й день ИМ

Одну из лидирующих позиций в реальной клинической практике занимает препарат Эгилок. В клинических исследованиях подтверждена его эффективность по основным показаниям – АГ, ИБС, аритмии [30–32].

Важной проблемой, связанной с применением ББ, является применение недостаточных доз препаратов. Особенно эта проблема актуальна для пациентов с ИБС и ХСН. Как известно, критерием эффективности терапии ББ при ИБС является достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС). Показано, что оптимальной ЧСС при лечении ББ является 55–60 в минуту [33]. К сожалению, как уже отмечалось, на практике ББ часто



метопролол



Для больных с АГ, ИБС и нарушениями ритма¹

Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгиллок®

Регистрационный номер №П №015639/01. **Торговое название препарата:** Эгиллок®. **Международное непатентованное название:** метопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, 25 мг, 50 мг, 100 мг по 30 и 60 в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** бета₁-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия (в монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими гипотензивными препаратами); ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика — комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии; нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия); функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; гипертиреоз (комплексная терапия); профилактика приступов мигрени. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата, а также другим бета-адреноблокаторам; атриовентрикулярная блокада (AV) II или III степени; синоатриальная блокада; синусовая брадикардия (ЧСС менее 50/мин), синдром слабости синусового узла; кардиогенный шок; тяжелые нарушения периферического кровообращения; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных), одновременное в/в введение верапамила, тяжелая форма бронхиальной астмы и феохромоцитомы без одновременного применения альфа-адреноблокаторов. В связи с недостаточностью клинических данных Эгиллок® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся частотой сердечных сокращений ниже 45 уд/мин, с интервалом PQ более 240 мс, и систолическим артериальным давлением ниже 100 мм рт.ст. **Побочные действия:** *Со стороны нервной системы:* повышенная утомляемость; головокружение, головная боль; *Со стороны CCC:* брадикардия, ортостатическая гипотензия, ощущение сердцебиения, похолодание конечностей; *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, боль в животе, запор или диарея. *Со стороны дыхательной системы:* одышка при физическом усилии; Прием препарата Эгиллок® следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивности, а его причину достоверно установить невозможно. **С осторожностью:** Сахарный диабет, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная/печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитомы (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз, AV блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов ("перебегающая" хромота, синдром Рейно), беременность, период лактации, пожилой возраст, у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом (возможно снижение ответа при применении адреналина). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и сложной техникой:** Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости). **Код АТХ:** C07AB02. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

1. Инструкция по медицинскому применению
препарата Эгиллок

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

либо не назначаются, либо назначаются в неэффективных дозах. По данным международных регистров, частота достижения целевой ЧСС в реальной клинической практике не превышает 22%. В многоцентровом российском исследовании с участием 399 пациентов со стабильной стенокардией I–III функционального класса и сопутствующей первичной АГ, принимающих любой β -адреноблокатор на протяжении 2 месяцев и более без изменений дозы в течение последних 4 недель до включения в программу, было установлено, что доля пациентов, достигающих целевой ЧСС в покое, в реальной клинической практике составляет 15,5% [34].

Аналогичная ситуация с использованием недостаточных доз ББ наблюдается и при использовании у пациентов с ХСН. В связи с этим необходимо проанализировать данные исследования *MERIT-HF* с применением метопролола сукцината *CR/XL*, результаты которого имеют важное клиническое значение. *MERIT-HF* (Metoprolol *CR/XL* Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) было многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в которое был включен 3991 пациент с ХСН (II–IV класс *NYHA*) и фракцией выброса 40% и меньше (35). Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксинном. Пациенты рандомизировались для приема метопролола сукцината *CR/XL* либо плацебо.

Критика бета-блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких клинических ситуациях и бета-блокаторах идет речь

Начальная доза метопролола сукцината *CR/XL* составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед. дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут (однократно) при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида колебалась в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование *MERIT-HF* было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в груп-

пе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо. Смертность от сердечно-сосудистых причин среди пациентов, получавших метопролола сукцинат *CR/XL*, была ниже на 38% ($p = 0,00003$), смертность от прогрессирующей ХСН – на 49% ($p = 0,0023$), риск внезапной смерти – на 41% ($p = 0,0002$).

Вместе с тем в реальной клинической практике врачи при ХСН редко назначают такие высокие дозы БАБ, как в исследовании *MERIT-HF*. Это связано, как уже было упомянуто, с тем, что врачи опасаются развития побочных эффектов. Вместе с тем малые дозы бета-блокаторов не достигают полной блокады и не могут быть эффективными в различных клинических ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в реальной клинической практике врач должен взвешенно подходить к назначению ББ. ББ представляют неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Критика бета-блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких клинических ситуациях и бета-блокаторах идет речь. Некоторые бета-блокаторы, особенно неселективные, обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, СД 2-го типа). Современные суперселективные бета-блокаторы не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме и СД 2-го типа. При назначении бета-блокаторов при ИБС и ХСН врачу необходимо использовать высокие дозы. Опираясь на большую доказательную базу, практический врач должен шире назначать метопролола тартрат (Эгилок) в рекомендованных терапевтических дозах, согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, в различных клинических ситуациях.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации V пересмотр. *Кардиологический вестник*, 2015, 1(10): 3–30. /Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines, V revision. *Kardiologicheskii Vestnik*, 2015, 1 (10): 3–30.
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. РКНПК [Электронный ресурс]. 10.12.2014. /Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2013 RKNPK [Electronic resource], 10.12.2014.
3. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>.
4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность*, 2013, 14, 7(81): 379–472. /National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF of the Heart Failure Association, the Russian Society of Cardiology and the Russian Scientific Medical Society of Physicians. *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2013, 14, 7 (81): 379–472.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet*, 1990, 335: 827–838.
6. Kaplan M. *Metabolic Aspects of Hypertension*. Science press 1994, London.
7. Viskin S, Kitzis I, Lev E, et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *JACC*, 1995, 25: 1327–32.
8. Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*, 1991, 14(suppl 4): 39–47.
9. Lithell H: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*, 1991, 14: 203–209.
10. Reneland R, Alvares E, Andersson PL, et al. Induction of insulin resistance by beta-block-

- ade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens*, 2000, 14: 175-180.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance. *Hypertension*, 1985, 7: 1008-1016.
 11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report. *Arch Int Med*, 1987, 147: 830-842.
 12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF. Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hypertens*, 1991, 4: 494-502.
 13. Weidmann P, Feffier C, Sachsenhofer H, et al: Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs*, 1988, 35(suppl 6): 118-134.
 14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2003 December 3, 291(29): 2805-16.
 15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*, 2002, 288: 2981-97.
 16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359: 995-1003.
 17. Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet*, 2005, 366: 1510-1512.
 18. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / P.K. Whelton (chair) Hypertension. November, 13, 2017. 481 p.
 19. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension*, 1991, 17: 579-88.
 20. Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д., Гусаим Т.А., Семенова Е.В., Жирова Л.Г., Бойцов С.А. Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазиды в антигипертензивной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2006, 2(1): 18-26. Lynchak RM, Shumilova KM, Martynyuk AD, Gusaim TA, Semenova EV, Zhirona LG, Boytsov SA The use of a combined drug losartan and hydrochlorothiazide in antihypertensive therapy. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2006, 2 (1): 18-26.
 21. Линчак Р.М. Сравнительная эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у больных артериальной гипертензией различного пола и возраста. *Кардиология*, 2010, 50(6): 35-40. /Linchak RM. Comparative efficacy of a fixed combination of perindopril/indapamide in patients with arterial hypertension of different sex and age. *Kardiologiya*, 2010, 50 (6): 35-40.
 22. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в условиях амбулаторной практики: результаты исследования ЛИДЕР. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018, 14(1): 12-20. /Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Drapkina OM, Boytsov SA. The modern possibilities for achieving target blood pressure in patients with arterial hypertension in ambulatory practice: the results of LEADER study. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya V Kardiologii*, 2018, 14 (1): 12-20.
 23. Kolloch R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*, 2008, 29: 1327-1334.
 24. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*, 1985, 6(3): 199-226.
 25. Herlitz J1, Waagstein F, Lindqvist J, Swedberg K, Hjalmarson A. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol*, 1997, 13, 80(9B): 40J-44J.
 26. Roberts R1, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*, 1991, 83(2): 422-37.
 27. Coletta C, Ricci R, Ceci V, Seccareccia F, Rulli F, Mazzuca V, Putini RL, Salustri A, Bottero G, Pasquale M. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study. The RIMA researchers. *G Ital Cardiol*, 1999, 29(2): 115-24.
 28. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, Erhardt L, Lundman T. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5(6): 1428-37.
 29. Ibanez B1, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-Ortiz A, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*, 2013, 1, 128(14): 1495-503.
 30. Яковлев В.Т. Опыт применения кардиоселективного р-адреноблокатора Эгилора (метопролола) для лечения нарушений сердечного ритма. *Консилиум*, 2001, 1(19): 22-24. / Yakovlev VT. Experience in using cardioselective p-adrenergic blocker Egilol (metoprolol) in treatment of cardiac arrhythmias. *Consilium*, 2001, 1 (19): 22-24.
 31. Подзолков В.И., Исаякина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Клиническая эффективность s-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью. *Росс. кардиол. Журнал*, 2000, 4: 41-44. /Podzolkov VI, Isaykina OYu, Samoylenko VV, Makolkin VI. Clinical efficacy of s-adrenoblocker metoprolol in hypertensive patients. *Ross. Kardiolog. Zhurnal*, 2000, 4: 41-44.
 32. Кулешова Э.В., Лоховицина Н.Л., Цай Н.В. Антиангинальная и антиишемическая активность Эгилора у больных стенокардией напряжения. *Клин. фармакол. терапия*, 2001, 1: 85-87. /Kuleshova EV, Lkhovitsina NL, Tsai NV. Antianginal and antiischemic activity of Egilol R in patients with angina pectoris. *Klin. Farmakol. Terapiya*, 2001, 1: 85-87.
 33. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(7): 2092-197.
 34. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К., Хомицкая Ю.В., Шаваров А.А. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией на фоне терапии β-адреноблокаторами в реальной клинической практике. *Кардиология*, 2013, 7: 1-11. / Kobalava ZhD, Kiyakbaev GK, Khomitskaya YuV, Shavarov AA. Achieving the target level of resting heart rate in patients with stable angina and arterial hypertension on the top of therapy with β-adrenoblockers in real clinical practice. *Kardiologiya*, 2013, 7: 1-11.
 35. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999, 353: 2001-2007.

ВОПРОСЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

В статье рассмотрены вопросы реабилитации пациентов после инсульта на амбулаторном этапе. Представлены ключевые принципы постинсультной реабилитации: функциональный подход, частота и интенсивность тренировок. Рассмотрены основные методы реабилитации: лечебная физкультура, физиотерапия, лекарственная терапия и др. Определена оптимальная интенсивность и длительность тренировок. Отмечены особенности физической реабилитации паретичной руки. Показана эффективность комплексной реабилитации с использованием физических и медикаментозных методов в восстановлении утраченных функций. Рассмотрено применение препарата Вазобрал в процессе реабилитации пациентов после инсульта.

Ключевые слова: инсульт, постинсультная реабилитация, амбулаторный этап.

N.V. PIZOVA, MD, Prof., Yaroslavl State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia

ISSUES IN REHABILITATION OF PATIENTS AFTER STROKE IN THE OUT-PATIENT SETTING

This article considers some current issues regarding rehabilitation of patients after a stroke during out-patient stage. It presents the key principles of post-stroke rehabilitation: functional approach, frequency and intensity of the training. The main methods of rehabilitation include exercise therapy, physiotherapy, pharmaceutical therapy, etc. The optimal intensity and duration of the training was determined. The article presents the features of physical rehabilitation of the paretic arm. It shows the effectiveness of complex rehabilitation using physical and pharmaceutical methods in restoring lost functions. The use of Vasobral in the process of rehabilitation of patients after a stroke is discussed.

Keywords: stroke, post-stroke rehabilitation, outpatient stage.

Инсульт является основной причиной тяжелой долговременной инвалидности. Только в США ежегодно почти 800 000 человек страдают от инсульта [1]. Ожидается, что в ближайшие годы число лиц, перенесших инсульт, будет расти, поскольку риск инсульта увеличивается с возрастом, а население мира стареет [2]. Примерно 85% людей, перенесших инсульт, выживают, но часто имеют значительные нарушения. Парез конечностей является наиболее распространенным нарушением после инсульта (у 75% выживших), приводящим к ограничениям в повседневной жизни [3]. Во многих случаях инсульт приводит к нарушению физических функций в результате паралича и ограничения диапазона движения суставов, а также к психологическим проблемам, в том числе к постинсультной депрессии [4–6]. Эти состояния имеют неблагоприятные последствия: снижают качество жизни пациента и увеличивают нагрузку на членов его семьи, увеличивают расходы системы здравоохранения [7]. Сообщалось, что различные факторы способствуют неблагоприятному прогнозу в отношении функциональной активности пациентов после инсульта, в их числе возраст [8–10], ухудшение физических функций до реабилитации [11], когнитивные нарушения [8] и недержание мочи [9]. Через 12 месяцев после инсульта около 28% пациентов остаются зависимыми в таких сферах, как одевание, использование туалета и передвижение по помещению [12]. Pettersen R. и его коллеги установили, что 32% людей по прошествии 3 лет после инсульта оставались неактивными в повседневной жизнедеятельности [13].

Время восстановления после инсульта зависит от физиологических особенностей каждого человека, от типа самого инсульта (ишемического или геморрагического), зоны и объема поражения. Реабилитационный процесс следует начинать как можно раньше, желательно сразу после того, как состояние пострадавшего стабилизируется. Комплексное лечение инсульта основано на понимании того, что инсульт является хроническим заболеванием и включает несколько важных элементов: модификацию образа жизни, контроль факторов сердечно-сосудистого риска, вторичную профилактику, реабилитацию и восстановление двигательных функций. Эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательных функций, определяется несколькими факторами: временным фактором, видом терапии и ее интенсивностью, лекарственными средствами, применяемыми для стимуляции процесса восстановления, и, наконец, целью реабилитации. Временной период проведения реабилитационных мероприятий определяется патологическими и биологическими процессами, протекающими в головном мозге после инсульта, а также их длительностью. На самой ранней стадии после инсульта, вероятно, будет рациональным применение нейропротекторов и проведение вмешательств, направленных на нейровосстановление, на более поздних стадиях – применение лекарственных средств, стимулирующих процессы биологического восстановления.

В настоящее время установлено, что реабилитация может осуществляться в различных условиях (например,

внутрибольничная, послеоперационная помощь и амбулаторное лечение), а ее проведение позволяет снизить риск повторения инсульта и улучшить функциональный статус и качество жизни пациента [14, 15]. Определены преимущества амбулаторного реабилитационного лечения, направленного на улучшение функционального статуса пациента, профилей риска сердечно-сосудистых заболеваний и качества жизни, повышение выживаемости, а также на снижение риска повторных инсультов и психологических или стрессовых расстройств [14–17].

Ключевые принципы постинсультной реабилитации включают функциональный подход, частые и интенсивные тренировки, ориентированные на конкретные задачи, и раннее их начало (в первые дни или недели после инсульта) [18, 19]. В настоящее время изучается широкий спектр вмешательств, которые потенциально могут способствовать восстановлению функций мозга после инсульта, включая клеточную терапию, лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, нейротрофическими факторами и катехоламинергическими средствами, региональную электрическую стимуляцию мозга, транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС), нейропротезирование, применение роботов и использование специальных методов физической реабилитации [20–23].

На амбулаторном этапе задачами для больных в восстановительном периоде заболевания являются стабилизация течения основного сосудистого заболевания, адаптация к повседневным бытовым нагрузкам, уменьшение выраженности двигательных и других постинсультных нарушений, а для больных, находящихся в резидуальном периоде, задачи состоят в выработке замещающих компенсаций, приспособлении к дефекту, ликвидации артралгий, коррекции психопатологических проявлений, полном восстановлении бытовой активности.

К методам реабилитации относятся:

- лекарственная терапия: патогенетические средства (гипотензивные, препараты, улучшающие коронарное кровообращение и метаболизм в сердечной мышце, антиаритмические, антидиабетические и др.), саногенетические препараты (повышающие метаболизм и микроциркуляцию в тканях головного мозга), симптоматические средства (миорелаксанты, рассасывающие препараты, нейро- и психотропные средства, анальгетики);

- лечебная физкультура: лечение положением, индивидуальные занятия, обучение правильной ходьбе; механотерапия с использованием настольных тренажеров для кистей и пальцев, специальных устройств для снижения мышечного тонуса;

- физиотерапия: массаж сегментарных зон, избирательный и точечный массаж паретичных конечностей, аппаратная физиотерапия (только после адаптации больного и стабилизации состояния) – электрофорез сосудистых средств на шейно-воротниковую зону с целью улучшения мозгового кровообращения, электрофорез калия или магния по методике Вермея при нарушении сердечного ритма; тепло на паретичные конечности при повышении тонуса мышц, местные обезболивающие про-

цедуры при артралгиях. Назначение электростимуляции допустимо, причем в минимальных физиотерапевтических дозах, только после консультации с кардиологом и физиотерапевтом;

- психотерапия: индивидуальные или групповые (коммуникативная дискуссия) занятия, аутогенная тренировка, психогимнастика;

- прочие специальные методики лечения: логопедические занятия, спиртоновокаиновые блокады спастических мышц, иглорефлексотерапия, приемы функционального биоуправления и др.

Возвращение к труду возможно для больных с умеренными постинсультными нарушениями, находящихся в восстановительном периоде, при условии стабилизации течения основного сосудистого заболевания, а также с учетом трудовой установки пациента.

Для большинства людей ходьба – это естественное умение, которое не требует особых усилий. В то же время лица, перенесшие инсульт, могут испытывать нарушения ходьбы в виде снижения ее и др. [24]. Обучение ходьбе является одним из основных компонентов физической реабилитации после инсульта, поскольку это важный критерий для выписки и необходимое условие функционирования пациента дома [24, 25]. Результаты различных исследований показывают, что даже на более поздних (хронических) стадиях после инсульта люди все еще могут улучшить двигательную активность [26]. Для улучшения ходьбы можно использовать различные методы лечения [27]. Несмотря на наличие новых подходов к обучению, таких как использование робототехники [28], тренировки по поддержанию баланса [29], обычная прогулка [30] по-прежнему остается одним из самых применяемых способов в клинической практике.

Ключевые принципы постинсультной реабилитации включают функциональный подход, частые и интенсивные тренировки, ориентированные на конкретные задачи, и раннее их начало (в первые дни или недели после инсульта)

Несколько систематических обзоров показали, что более высокие временные затраты на физическую реабилитацию повышают функциональные результаты у людей с инсультом [31–38]. Одним из методов повышения интенсивности тренировочных занятий может быть привлечение лиц, осуществляющих уход [39]. В клинических рекомендациях отмечено, что пациенты после инсульта должны интенсивно тренироваться [38, 40–42]. Например, в Великобритании руководство по инсульту рекомендует ежедневные занятия лечебной физкультурой продолжительностью не менее 45 минут [41].

Результаты ряда исследований, проведенных Welmer et al. [43–45], свидетельствуют о худшем восстановлении двигательных функций верхней конечности в сравнении с нижней. Для улучшения функционирования верхней конечности необходимо увеличение продолжительности

и частоты повторений направленных движений. Так, у животных изменения синаптической плотности в первичной моторной коре возникают после 400 повторений направленных движений [46]. У пациентов с инсультом типичное количество повторений в терапевтической сессии около 30 [47, 48]. По-видимому, существует такой порог восприятия, при превышении которого использование верхней конечности улучшается, а при снижении – ухудшается. Причем этот порог коррелирует как с интеграцией нейроанатомических структур, так и с пластичностью мозга [49]. В исследовании J.M. Veerkeek с коллегами [38] была выявлена зависимость восстановления верхней конечности от увеличения дозировки физиотерапевтического лечения. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что существуют четкие доказательства в пользу эффективности интенсивных, функционально ориентированных вмешательств с большим количеством повторений во всех фазах инсульта. При этом эффекты проявляются преимущественно в отношении тренируемых функций и активностей. В рандомизированном клиническом исследовании ICARE на протяжении 10 недель изучалась зависимость двигательного восстановления верхних конечностей от продолжительности терапии. В нем приняли участие пациенты (n = 361), перенесшие инсульт и имеющие двигательный дефицит верхних конечностей. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие преимуществ при увеличении средней продолжительности терапии более чем в 2 раза (до 27 часов) по сравнению с 11 часами, которые в среднем получали пациенты в группе наблюдения [50]. В рандомизированном клиническом исследовании BAT (bilateral arm training; BAT) показано, что двусторонняя тренировка рук через 6–7 мес. после инсульта позволяла улучшить контроль паретичной руки и уменьшить общую тяжесть двигательных нарушений [51].

Возвращение к труду возможно для больных с умеренными постинсультными нарушениями, находящихся в восстановительном периоде, при условии стабилизации течения основного сосудистого заболевания, а также с учетом трудовой установки пациента

Большие надежды возлагаются на роботов, которые позволяют существенно увеличить возможности терапии и при этом снизить трудозатраты. Систематический обзор 10 исследований влияния терапии с помощью роботов на двигательное и функциональное восстановление у пациентов после инсульта продемонстрировал положительное влияние лечения на подвижность паретичной руки, однако без значимого улучшения ее функции [52]. Авторы кохрановского обзора 11 клинических испытаний (n = 328) пришли к аналогичным выводам: после тренировки с использованием роботов, несмотря на некоторое увеличение силы и улучшение движений паретичной руки, больные не имеют существенных преимуществ в повседневной жизнедеятельности [53].

В настоящее время не вызывает сомнения значимость медикаментозной реабилитации для улучшения процессов восстановления утраченных функций. Хотя результаты рандомизированных клинических испытаний пока не позволяют сформулировать практические рекомендации, объем экспериментальных данных, которые свидетельствуют о перспективности комбинации медикаментозного лечения и реабилитационных практик, ориентированных на конкретную задачу, увеличивается [54].

По данным исследования, в котором изучалась эффективность комбинированного препарата Вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии, у пациентов не происходило клинически значимых изменений АД или ЧСС, в том числе у больных с артериальной гипертонией, получающих стабильную антигипертензивную терапию

Так, лечение леводопой в сочетании с физической реабилитацией на протяжении трех недель через 1–6 мес. после инсульта позволило добиться лучших результатов, чем применение только физической реабилитации [22]. Имеются данные о том, что сходным эффектом обладают амфетамины [55], однако результаты клинического испытания были неоднозначны [56]. Считается, что механизм действия леводопы и амфетаминов главным образом связан с активацией корковых норадренергических систем (особенно в контралатеральном очаге поражения полушария мозга), хотя высказывались и предположения о прямых эффектах дофамина [57]. Подавление обратного захвата норадреналина с помощью ребоксетина (reboxetine) ассоциируется с лучшим освоением двигательных навыков [58, 59]. В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом испытании (n = 118) у пациентов с ишемическим инсультом и выраженным гемипарезом дополнение физической реабилитации лечением флуоксетином (20 мг 1 р/сут в течение 3 мес.), которое было начато в первые 5–10 дней от начала болезни, давало значимые преимущества в восстановлении двигательных функций [60].

Для улучшения метаболических процессов в органах и системах организма крайне важна нормализация микроциркуляции. Для пациентов после инсульта важна физическая активность (ЛФК, кинезотерапия и др.), которая способствует секреции NO и, соответственно, улучшению микроциркуляции. Комплексный подход к лечению определяет целесообразность применения препаратов комбинированного действия. Одним из таких препаратов, обладающих комплексным действием, является Вазобрал, который представляет собой комбинацию α-дигидроэргокриптина (алкалоида спорыньи) и кофеина. В 1 таблетке, или в 4,0 мл препарата, содержится 4 мг алкалоида спорыньи α-дигидроэргокриптина и 40 мг кофеина [61]. Дигидроэргокриптин обладает блокирующим действием в отношении α1- и α2-адренорецепторов, а также стимулирующим действием на

дофаминовые и серотониновые рецепторы головного мозга, оказывает нейропротективный, антигипоксический и вазоактивный эффекты. Кофеин, прежде всего, повышает биодоступность дигидроэргокриптина, а также оказывает легкое стимулирующее действие. Вазобрал показан пациентам с нарушенной ауторегуляцией сосудов мозга, выраженными микроциркуляторными нарушениями и декомпенсацией системы регуляции агрегатного состояния крови, поскольку препарат воздействует на микроциркуляторное русло, снижает агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Вазобрал увеличивает число действующих капилляров, снижает проницаемость их стенок, улучшает венозный отток, устраняет вазоспазм, не оказывая прямого воздействия на системное АД. Данный препарат влияет на обменные процессы в мозге: повышает утилизацию глюкозы и кислорода, увеличивает концентрации АТФ и АДФ, тем самым повышая устойчивость ткани мозга к гипоксии. Воздействуя на аминергические нейротрансмиттеры, принимающие участие в двигательных, когнитивных и эмоциональных процессах, Вазобрал повышает умственную активность, улучшает память, ориентацию в пространстве, стимулирует мотивацию и внимание. Назначают препарат по 1/2–1 таблетке в сутки в течение 2–3 мес. Препарат принимают с небольшим количеством воды. Побочные явления возникают редко. Следует отметить, что благодаря комфортному режиму приема (2 р/сут) и хорошей переносимости Вазобрал удобен при длительном применении, что крайне важно в терапии хронических заболеваний.

Cahn R. и соавт. (1989) показали, что Вазобрал увеличивает число функционирующих капилляров на 180%. Подтверждено и его позитивное влияние на агрегационную способность эритроцитов и тромбоцитов. При применении Вазобрала интенсивность захвата глюкозы увеличивается на 40–50%, а уровень мозгового кровообращения, по сравнению с контролем, повышается в среднем на 64% [62]. В исследовании, проведенном Батышевой Т.Т. и соавт. (2007), доказана целесообразность применения

Вазобрала у пациентов, перенесших инсульт, как нейропротективного, антигипоксического и вазоактивного средства. При лечении Вазобралом отмечена его высокая эффективность в отношении таких синдромов, как головное окружение, атактические расстройства, головная боль, шум в ушах. Препарат оказывал положительное влияние на память и другие интеллектуальные функции больных, а также способствовал коррекции эмоциональных нарушений. Было показано улучшение балльной оценки по шкалам мобильности, способности к самообслуживанию и бытовой активности, отмечена нормализация сна. В данном исследовании подтверждены хорошая переносимость Вазобрала и отсутствие серьезных побочных реакций при его применении [63]. В работе по ранней реабилитации больных с инсультом, выполненной Гудковой В.В. и соавт. (2007), показана целесообразность назначения Вазобрала в постинсультном периоде при вегетативно-трофических нарушениях в паретичных конечностях, сопутствующих нарушениях периферического кровообращения (артериальных и венозных), астено-депрессивных расстройствах [64]. По данным исследования, в котором изучалась эффективность комбинированного препарата Вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии, у пациентов не происходило клинически значимых изменений АД или ЧСС, в том числе у больных с артериальной гипертензией, получающих стабильную антигипертензивную терапию. Данные суточного мониторинга АД свидетельствовали о некотором снижении среднего систолического АД (САД) – дневного и ночного, однако и эти показатели оставались в пределах нормы [65].

Таким образом, в лечении пациентов, перенесших инсульт, используют сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов, в комплексе они позволяют улучшить функциональный статус больного, снизить бремя болезни для человека и его семьи, общества в целом.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American heart association. *Circulation*, 2017;135(10): e146–e603.
- Elkins JS, Johnston SC. Thirty-year projections for deaths from ischemic stroke in the United States. *Stroke*, 2003, 34(9): 2109–2112.
- Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EEH, Ket JC, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: A systematic review. *Stroke*, 2011, 42(5): 1482–1488.
- Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, 36: 1330–1340.
- Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Määttä R. et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*, 1999, 30: 1875–1880.
- Aström M, Adolfsen R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke*, 1993, 24: 976–982.
- Kuvalekar K, Kamath R, Ashok L, Shetty B, Mayya S, Chandrasekaran V. Quality of life among persons with physical disability in Udipi Taluk: a cross sectional study. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4: 69–73.
- Denti L, Agosti M, Franceschini M. Outcome predictors of rehabilitation for first stroke in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2008, 44: 3–11.
- Koh GC, Chen C, Cheong A, Choo TB, Pui CK, Phoon FN. et al. Trade-offs between effectiveness and efficiency in stroke rehabilitation. *Int J Stroke*, 2012, 7: 606–614.
- Shah S, Vancly F, Cooper B. Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke*, 1990, 21: 241–246.
- Micieli G, Cavallini A, Quaglini S, Guideline Application for Decision Making in Ischemic Stroke (GLADIS) Study Group: Guideline compliance improves stroke outcome: a preliminary study in 4 districts in the Italian region of Lombardia. *Stroke*, 2002, 33: 1341–1347.
- Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke*, 2015, 46(2): 389–94.
- Petersen R, Dahl T, Wyller TB. Prediction of long-term functional outcome after stroke rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, 2002, 16(2): 149–59.
- Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2016, 47: e98–169.

15. Prvu Bettger JA, Kaltenbach L, Reeves MJ, Smith EE, Fonarow GC, Schwamm LH et al. Assessing stroke patients for rehabilitation during the acute hospitalization: findings from the get with the guidelines-stroke program. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94: 38–45.
16. Iyer M, Bhavsar GP, Bennett KJ, Probst JC. Disparities in home health service providers among Medicare beneficiaries with stroke. *Home Health Care Serv Q*, 2016, 35: 25–38.
17. Skolarus LE, Feng C, Burke JF. No racial difference in rehabilitation therapy across all post-acute care settings in the year following a stroke. *Stroke*, 2017, 48: 3329–35.
18. Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM. Stroke rehabilitation 2007: what should it be? *Int J Stroke*, 2007, 2: 191–200.
19. Smith LN, James R, Barber M, the Guideline Development Group. Rehabilitation of patients with stroke: summary of SIGN guidance. *BMJ*, 2010, 340: c2845.
20. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, 2005, 65(3): 466–468.
21. Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*, 2005, 64(10): 1802–1804.
22. Scheidtmann K., Fries W., Muller F., Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: A prospective, randomised, double-blind study. *Lancet*, 2001, 358(9284): 787–790.
23. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*, 2006, 296(17): 2095–2104.
24. Perry J, Garrett M, Gronley JK, Mulroy SJ. Classification of walking handicap in the stroke population. *Stroke*, 1995, 26(6): 982–989.
25. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1677–1684.
26. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19(1): 84–90.
27. Belda-Lois J, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, Moreno JC, Pons JL, Farina D, et al. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *J Neuroeng Rehabil*, 2011, 13(8): 66.
28. Pennycott A, Wyss D, Vallery H, Klamroth-Marganska V, Rieger R. Towards more effective robotic gait training for stroke rehabilitation: a review. *J Neuroeng Rehabil*, 2012, 9: 65.
29. Mehrholz J, Pohl M, Elsner B. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 23(1): CD002840.
30. States RA, Salem Y, Pappas E. Overground gait training for individuals with chronic stroke: a Cochrane systematic review. *J Neurol Phys Ther*, 2009, 33(4): 179–186.
31. French B, Thomas L, Leathley M, Sutton C, McAdam J, Forster A, et al. Does repetitive task training improve functional activity after stroke? A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2010, 42(1): 9–14.
32. Galvin R, Cusack T, Stokes E. A randomised controlled trial evaluating family mediated exercise (FAME) therapy following stroke. *BMC Neurology*, 2008, 20(8): 22.
33. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 2004, 35(11): 2529–39.
34. Kwakkel G. Impact of intensity of practice after stroke: issues for consideration. *Disability and Rehabilitation*, 2006, 28(13–14): 823–30.
35. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*, 2011, 377(9778): 1693–702.
36. Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke*, 2014, 45(7): 2053–58.
37. Veerbeek JM, Koolstra M, Ket JC, van Wegen EE, Kwakkel G. Effects of augmented exercise therapy on outcome of gait and gait-related activities in the first 6 months after stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 2011, 42(11): 3311–5.
38. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, et al. What is the evidence for physical therapy post-stroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87987.
39. De Weert W, Feys H. Assessment of physiotherapy for patients with stroke. *Lancet*, 2002, 359(9302): 182–3.
40. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. www.karger.com/Article/FullText/131083 (accessed 27 November 2016).
41. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke rehabilitation in adults. www.nice.org.uk/guidance/cg162 (accessed 27 November 2016).
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guideline 118. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. www.sign.ac.uk/pdf/sign118.pdf (accessed 1 September 2013).
43. Welmer AK, Holmqvist LW, Sommerfeld DK. Limited fine hand use after stroke and its association with other disabilities. *J Rehabil Med*, 2008, 40(8): 603–8.
44. Carey LM, Matyas TA. Frequency of discriminative sensory loss in the hand after stroke in a rehabilitation setting. *J Rehabil Med*, 2011, 43(3): 257–63.
45. Ekstrand E, Rylander L, Lexell J, Brogårdh C. Perceived ability to perform daily hand activities after stroke and associated factors: a cross-sectional study. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 208–217.
46. Remple MS, Bruneau RM, VandenBerg PM, Goertzen C, Kleim JA. Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behav Brain Res*, 2001, 123(2): 133–41.
47. Lang CE, Macdonald JR, Reisman DS, Boyd L, Jacobson Kimberley T, et al. Observation of amounts of movement practice provided during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2009, 90(10): 1692–8.
48. Lang CE, DeJong SL, Beebe JA. Recovery of thumb and finger extension and its relation to grasp performance after stroke. *J Neurophysiol*, 2009, 102(1): 451–9.
49. Schweighofer N, Han CE, Wolf SL, Arbib MA, Winstein CJ. A functional threshold for long-term use of hand and arm function can be determined: predictions from a computational model and supporting data from the Extremity Constraint-Induced Therapy Evaluation (EXCITE) Trial. *Phys Ther*, 2009, 9(12): 1327–36.
50. Winstein CJ, Wolf SL, Dromerick AW, Lane CJ, Nelsen MA, Lewthwaite R, et al. Interdisciplinary Comprehensive Arm Rehabilitation Evaluation (ICARE) Investigative Team. Effect of a Task-Oriented Rehabilitation Program on Upper Extremity Recovery Following Motor Stroke: The ICARE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016, 315(6): 571–81.
51. Lin KC, Chen YA, Chen CL, Wu CY, Change YF. The effects of bilateral arm training on motor control and functional performance in chronic stroke: a randomized controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24: 42–51.
52. Kwakkel G, Kolten BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*, 2008, 22: 111–21.
53. Mehrholz J, Platts T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving arm function and activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 4: CD006876.
54. Luft AR, Hafer-Macko C, Schallert T. Physiological basis of rehabilitation therapeutics in stroke. Stroke recovery and rehabilitation. Edited by Stein J, Harvey RL, Macko RF, Winstein CJ, Zorowitz RD. New York, USA: Demos Medical Publishing, 2009: 145–152.
55. Crisostomo EA, Duncan PW, Probst M, et al. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol*, 1988, 23(1): 94–97.
56. Gladstone DJ, Danells CJ, Armento A, McIlroy WE, Staines WR, Graham SJ, et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*, 2006, 37(1): 179–185.
57. Breitenstein C, Floel A, Koruskewitz C, Wailke S, Bushuven S, Knecht S. A shift of paradigm: from noradrenergic to dopaminergic modulation of learning? *J Neurol Sci*, 2006, 248(1–2): 42–47.
58. Plewnia C, Bartels M, Cohen L, Gerloff C. Noradrenergic modulation of human cortex excitability by the presynaptic alpha(2)-antagonist yohimbine. *Neurosci Lett*, 2001, 307(1): 41–44.
59. Plewnia C, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C. Improved motor skill acquisition after selective stimulation of central norepinephrine. *Neurology*, 2004, 62(11): 2124–2126.
60. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 123–30.
61. https://medi.ru/instrukciya/vazobral_1821/.
62. Cahn R, Borzeix MG, Legeai J. The effects of dihydroergocryptine on the neurological and enzyme disorders induced by cerebral ischemia in rats. *Resuscitation*, 1989, 18(1): 37–48.
63. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Ганжула П.А., Журавлева Е.Ю., Лисинкер Л.Н., Хозова А.А. и др. Комплексная программа вторичной профилактики инсульта: место комбинированного препарата Вазобрал. *Consilium medicum*, 2007, 2(2): 93–96. /Batyshcheva TT, Kostenko EV, Ganzhula PA, Zhuravleva EYu, Lisinker LN, Khodzova AA. The comprehensive program for secondary prevention of stroke: efficacy of the combination drug vazobral. *Consilium medicum*, 2007, 2 (2): 93–96.
64. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Кирилченко Т.Д., Ковражина Е.А., Чекнева Н.С., Квасова О.В. и др. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта. *Consilium medicum*, 2007, 8(8): 692–696. /Gudkova VV, Stakhovskaya LV, Kirilchenko TD, Kovrazhkina EA, Chekneva NS, Kvasova OV. Early rehabilitation after stroke. *Consilium medicum*, 2007, 8 (8): 692–696.
65. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н., Васенина Е.Е., Копишинская С.В., Лукашевич И.Г. и др. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 10: 25–29. /Levin OS, Barantsevich ER, Belskaya GN, Vasenina EE, Kopishinskaya SV, Lukashevich IG, et al. The efficacy of the combination drug vazobral for the treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im S. S. Korsakova*, 2014, 10: 25–29.



9-12 СЕНТЯБРЯ 2018

МОСКВА «КОНГРЕСС-ПАРК ГОСТИНИЦЫ «УКРАИНА»

30^Й ВСЕМИРНЫЙ ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС

Ключевые тематики

- Доброкачественные заболевания пищевода
- Рак пищевода
- Рак желудка
- Хирургическое и комбинированное лечение очаговых образований печени
- Хирургическое лечение паразитарной патологии печени
- Портальная гипертензия
- Хирургическое и комбинированное лечение опухолей поджелудочной железы
- Желчекаменная болезнь
- Колоректальный рак
- Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST)
- Общая проктология
- Неорганные забрюшинные опухоли
- Современные технологии хирургического и комбинированного лечения перитонеального канцероматоза
- Хирургические технологии висцеральной трансплантации
- Новые технологии и достижения в органном донорстве
- Современная герниология
- Современные достижения в флебологии
- Инфекционные осложнения в хирургии и онкохирургии
- Вопросы комбинированного лечения и междисциплинарный подход в лечении онкологических больных
- Молекулярно-генетические исследования в онкологии, новые возможности таргетной терапии
- Концепция Fast-track в хирургии и онкохирургии
- Хирургическое лечение хронического осложненного панкреатита
- Иммуносупрессивная терапия при трансплантации солидных органов
- Современные видеоэндоскопические и роботические технологии в хирургии и онкологии

Организаторы

- Международная ассоциация хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO)
- Государственный научный центр Российской Федерации ФМБЦ им. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА России

При поддержке и участии

- Российское общество хирургов
- Ассоциация хирургов-гепатологов стран СНГ
- Ассоциация онкологов России
- Российская общество эндоскопических хирургов
- Ассоциация колопроктологов России
- Ассоциация флебологов России
- Межрегиональная общественная организация «Общество трансплантологов»
- Российская Ассоциация терапевтических радиационных онкологов

Контакты

Лилия Обухова

Тел: +7 (495) 646 01 55 доб. 140

E-mail: iasgo2018@ctogroup.ru



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НУКЛЕОТИДОВ

В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Ведение пациентов с ДПН – сложная медицинская и социально-экономическая проблема. В статье приводятся результаты наблюдательного исследования 40 больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным ДПН. Пациенты основной группы получали препарат Келтикан® комплекс в сочетании с базисной терапией в течение 60 сут., пациенты контрольной группы – только базисную терапию. В результате лечения отмечены положительные изменения в обеих группах, при этом в группе, принимавшей Келтикан® комплекс, получены более выраженные изменения по общей шкале неврологических симптомов (TSS), шкале невропатического дисфункционального счета (NDS), шкале нейропатического симптоматического счета (NSS), а также по результатам электронейромиографии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая полинейропатия, электронейромиография.

G.N. BELSKAYA, L.G. KRYLOVA, L.A. SERGIENKO, S.B. STEPANOVA, L.D. MAKAROVA

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

EXPERIENCE IN USING NUCLEOTIDES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes mellitus. Management of patients with DPN is a complex medical and socioeconomic problem. The article presents the observational study results of 40 patients with type 2 diabetes mellitus complicated by DPN. Patients of the treatment group received Keltikan® complex in combination with basic therapy for 60 days, patients of the control group received only basic therapy. The treatment resulted in the positive changes observed in both groups, while the group taking Keltikan® complex showed more pronounced changes according to the total neurological symptoms (TSS) scale, the neuropathic dysfunctional score (NDS) scale, the neuropathic symptom score (NSS) scale, and also according to the electroneuromyography results.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, electroneuromyography.

В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) имеет глобальные масштабы и с учетом увеличения популяции пациентов представляет огромную угрозу состоянию здоровья человечества. По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире насчитывается 425 млн больных, прогнозируется дальнейший рост заболеваемости [1]. Федеральный регистр содержит сведения о 4,3 млн больных СД в нашей стране [2]. При этом необходимо учитывать, что в рутинной клинической практике диагностируется лишь 50% случаев, реальное число больных может превышать 8 млн [3–6].

В условиях роста заболеваемости ожидается увеличение распространенности ранних и поздних диабетических осложнений с поражением сердечно-сосудистой, нервной системы, органа зрения [7–9]. Нередко первым поводом для обращения пациента к врачам различных специальностей являются не классические проявления гипергликемии, а симптомы осложнений СД: полинейропатия, ретинопатия, нефропатия, хроническая сердечная недостаточность, язвенные дефекты стоп и др. [8–10].

Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее частым осложнениям СД, распространенность которой составляет 16–66%, в России достигает 33,6% при СД 1-го типа и 18,6% при СД 2-го типа [1, 3].

ДПН проявляется, как правило, диффузным симметричным поражением нервных волокон. При углубленном клиническом исследовании она выявляется у 50%

пациентов, а при использовании электронейромиографии (ЭНМГ), исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – в 90% случаев [8–12]. Установлено, что тяжесть осложнения зависит от уровня и длительности гипергликемии.

В условиях длительной гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование белков нервов, нарушая их функцию. В силу этого в нервной системе повреждается структура миелина и тубулина, что приводит к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, структурному повреждению волокон периферического нерва, а также снижению функциональной активности [9]. Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов приводит к недостаточному функционированию и истощению энергетической и антиоксидантной системы, которая играет важную роль в развитии осложнений СД, в т. ч. ДПН. Ситуация усугубляется развитием микроангиопатии (в т. ч. vasa nervorum), приводящей к генерализованному повреждению нервных волокон разного калибра вследствие метаболических нарушений [13–16].

Клинические симптомы ДПН, как правило, начинаются с изменения чувствительности дистальных отделов нижних конечностей по полиневритическому типу, развивающейся вследствие раннего поражения тонких миелинизированных, немиелинизированных и вегетативных волокон. Далее, по мере вовлечения в патологический процесс

крупных миелинизированных волокон, появляются болевые ощущения: от покалывания, жжения до выраженного болевого синдрома [7, 16]. Стойкая невропатическая боль доставляет существенные страдания пациентам, является одной из сложных проблем в лечении больных СД.

В настоящее время ведется поиск эффективной, патогенетически обоснованной терапии, профилактики прогрессирования ДПН [13–18]. Поиск новых возможностей лечения больных с данной патологией побудил провести представленное наблюдательное исследование.

ДПН проявляется, как правило, диффузным симметричным поражением нервных волокон. При углубленном клиническом исследовании она выявляется у 50% пациентов, а при использовании электронейромиографии, исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – в 90% случаев

Целью исследования было изучить эффективность и безопасность влияния препарата Келтикан® комплекс на коррекцию проявлений ДПН.

Выбор данного препарата, являющегося биологически активной добавкой, был обусловлен комплексным его составом, воздействующим на различные звенья патогенеза заболевания. Уридинмонофосфат (50 мг) – основной компонент препарата Келтикан® комплекс, важнейший в метаболизме нервной ткани нуклеотид. Помимо него, в состав препарата входят витамин B12 (3 мкг) и фолиевая кислота (400 мкг) – коферменты, участвующие во многих каталитических реакциях, особенно в метаболизме белка и нуклеиновых кислот. Келтикан® комплекс способствует регенерации нерва, восполняя повышенную потребность нервной ткани в синтезе или утилизации липидов и протеинов. Содержащийся в нем уридинмонофосфат активирует процессы транскрипции и трансляции в клетках нервной ткани (синтез ДНК и РНК), стимулируя деление клеток, метаболизм и регенерацию периферических нервов. Кроме того, нуклеотид играет ключевую роль в процессе активации внутри- и внеклеточных сигналов, руководящих комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксону [19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 пациентов с СД 2-го типа, осложненным дистальной симметричной сенсомоторной ДПН, преимущественно нижних конечностей. Условием включения в исследование было подписание информированного согласия, контроль гликемии, а также соответствие следующим критериям: мужчины и/или женщины с сахарным диабетом 2 типа с подтвержденным диагнозом ДПН в возрасте старше 18 лет, с выраженным болевым синдромом, у которых было патологическое снижение скорости проведения нервного импульса не менее чем в двух периферических нервах.

В соответствии с этим в исследование были включены 26 женщин и 14 мужчин в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст $64,00 \pm 2,41$ года), средний стаж заболевания СД составил $6,8 \pm 0,9$ года. Показатели глюкозы крови были сопоставимы в обеих группах. Больные были разделены на две равные (по 20 человек) сопоставимые группы: основную и контрольную.

Пациенты основной группы, помимо базисной лекарственной терапии (сахароснижающие, антигипертензивные, антиангинальные, антиагрегантные, гиполипидемические препараты – по показаниям лечебную гимнастику, магнитотерапию), предусмотренной Национальными клиническими рекомендациями [10–11], получали препарат Келтикан® комплекс по 1 капсуле в день в течение 60 дней. Пациенты контрольной группы получали только базисную лекарственную терапию.

Для более точной диагностики ДПН и оценки эффективности проводимой терапии, помимо стандартного клиничко-неврологического обследования, применялись специальные клинические опросники (шкалы), используемые при данной патологии [15]:

Общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score – TSS), оценивающая степень выраженности симптомов ДПН (интенсивности и частоты парестезии, онемения, боли, жжения).

Шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS) – для анализа изменений сухожильных рефлексов, нарушения болевой, тактильной, температурной, вибрационной чувствительности.

Шкала нейропатического симптоматического счета (Neuropathy Symptomatic Score – NSS), определяющая наличие нейропатических симптомов – покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезия с учетом их локализации и времени возникновения в течение дня.

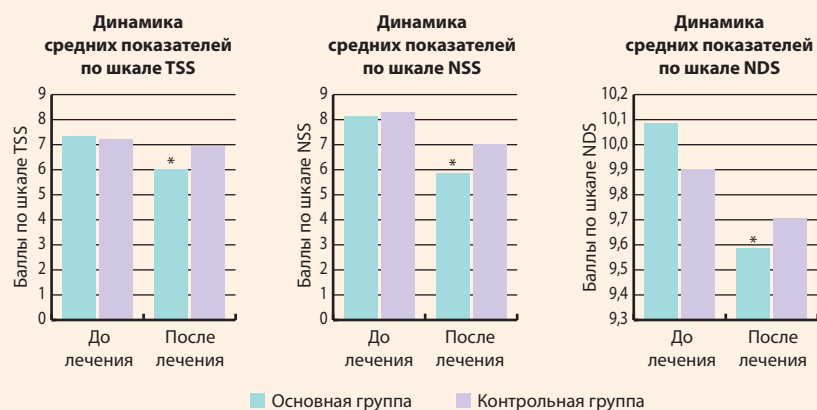
Клинические симптомы ДПН, как правило, начинаются с изменения чувствительности дистальных отделов нижних конечностей по полиневропатическому типу, развивающейся вследствие раннего поражения тонких миелинизированных, немиелинизированных и вегетативных волокон

Кроме этого, использовалась ЭНМГ с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних конечностей [10–11].

Всем пациентам до и после лечения (через 60 дней) определяли выраженность симптомов и эффективность назначенного лечения при помощи шкал и данных ЭНМГ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ SPSS v. 17.0. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна – Уитни. Для оценки различий показателей до и после лечения внутри основной и контрольной групп использовался критерий Уилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Рисунок 1. Динамика показателей по Общей шкале неврологических симптомов (TSS), Шкале невропатического дисфункционального счета (NDS) и Шкале нейропатического симптоматического счета (NSS) до и после курса лечения



Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами: * $p < 0,05$

Различия между показателями до и после лечения внутри групп: по шкале TSS в основной группе $p = 0,03$, в контрольной группе $p = 0,06$, по шкале NSS в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,02$, по шкале NDS в основной группе $p = 0,007$, в контрольной группе $p = 0,03$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении неврологического обследования учитывались следующие субъективные симптомы: наличие жалоб на «стреляющие» боли, жжение, парестезии, онемение. Их количественный анализ осуществлялся по шкалам TSS, NSS, NDS. В динамике (через 60 дней) оценивались все составляющие данных шкал (рис. 1).

В среднем до лечения в основной группе по шкале TSS интенсивность выраженности симптомов составила $7,32 \pm 0,02$ балла, по шкале NSS – $8,02 \pm 0,07$ балла, по шкале NDS – $10,08 \pm 0,07$ балла. В контрольной группе была зафиксирована интенсивность выраженности симптомов по шкале TSS – $7,25 \pm 0,03$ балла, по шкале NSS – $8,4 \pm 0,06$ балла и по шкале NDS – $9,9 \pm 0,08$ балла. Таким образом, исходно межгрупповых различий в балльных оценках по шкалам в двух группах установлено не было.

По окончании исследования отмечалось достоверное изменение показателей по всем шкалам: пациенты реже отмечали интенсивность выраженности симптомов: в основной группе по шкале TSS интенсивность их составила $5,93 \pm 0,11$ балла, по шкале NSS – $5,85 \pm 0,02$ балла и по шкале NDS – $9,58 \pm 0,03$ балла. В контрольной группе была зафиксирована интенсивность выраженности симптомов по шкале TSS – $6,88 \pm 0,12$ балла, по шкале NSS – $7,0 \pm 0,03$ балла и по шкале NDS – $9,7 \pm 0,02$ балла. В целом выраженность клинических проявлений нейропатии по шкалам NSS и TSS на фоне терапии препаратом Келтикан® комплекс уменьшилась более чем на 30%. При этом существенные изменения отмечены в отношении всех основных позитивных симптомов ДПН – боли, онемения, жжения, покалывания. Уменьшение симптомов заметно расширило физические возможности пациентов, улучшило их общее состояние и эмоциональный фон.

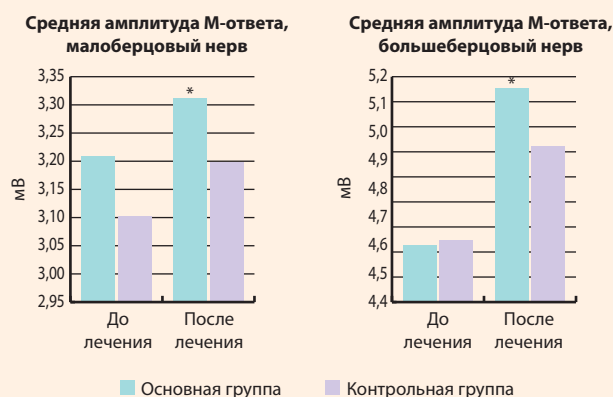
У пациентов контрольной группы уменьшение степени выраженности основных симптомов проявления ДПН наступало значительно медленнее, а к концу лечения не было достигнуто достоверных показателей по всем исследуемым шкалам. Таким образом, терапия ДПН с добавлением препарата Келтикан® комплекс привела к снижению степени нейропатии ($p < 0,5$) по всем шкалам (TSS, NSS, NDS) у обследуемых пациентов.

Необходимо отметить, что выбранные для исследования оценочные шкалы отражают характеристику как моторной, так и сенсорной сферы неврологического статуса пациентов, в т.ч. наличие нейропатической боли. Уменьшение общих баллов по данным использованных шкал свидетельствует о снижении выраженности болевого синдрома, что является важным признаком клинического улучшения самочувствия и в первую очередь отмечается пациентами с ДПН.

В ходе проводимого исследования клиническое улучшение объективизировалось данными ЭНМГ, которая проводилась всем пациентам обеих групп до и после лечения, с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов нижних конечностей.

На момент начала исследования по данным ЭНМГ была проведена оценка амплитуды М-ответа, отражающая состояние аксонального двигательного нерва, иннер-

Рисунок 2. Средние показатели М-ответа периферических нервов у пациентов до и после лечения



Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами: * $p < 0,05$

Различия между показателями до и после лечения внутри групп: для малоберцового нерва в основной группе $p = 0,03$, в контрольной группе $p = 0,01$; для большеберцового нерва в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,02$.

Рисунок 3. Скорость проведения по моторным волокнам периферических нервов (м/с) у пациентов до и после лечения



вирующего данную (малоберцовую или большеберцовую) мышцу.

На рисунке 2 представлены изменения амплитуды М-ответа по малоберцовому и большеберцовому нервам у пациентов основной и контрольной групп. Исходно в основной группе средние показатели амплитуды М-ответа составили $3,21 \pm 0,73$ мВ – по малоберцовому и $4,61 \pm 0,11$ мВ – по большеберцовому нервам. В контрольной группе средние значения амплитуды М-ответа были практически сопоставимы с основной группой ($3,1 \pm 0,63$ мВ и $4,65 \pm 0,12$ соответственно). Лечение пациентов в группе, получавшей Келтикан® комплекс, привело к статистически значимому улучшению ($p < 0,05$) по сравнению с исходными средними показателями увеличения амплитуды М-ответа и по малоберцовому ($3,31 \pm 0,07$ мВ), и по большеберцовому ($5,15 \pm 0,32$ мВ) нервам. В контрольной группе больных не отмечалось достоверно значимого улучшения среднего значения амплитуды М-ответа по нервам ($3,2 \pm 0,07$ мВ и $4,92 \pm 0,33$ мВ соответственно). Таким образом, была выявлена положительная динамика средних показателей М-ответа периферических нервов у пациентов после лечения, но статистически значимые результаты были получены у пациентов основной группы, получавших курс лечения Келтикан® комплексом.

Кроме того, при проведении ЭНМГ оценивались показатели скорости проведения по моторным волокнам до лечения: по малоберцовому – $46,12 \pm 0,15$ м/с и по большеберцовому – $45,89 \pm 0,81$ м/с у пациентов основной и $46,19 \pm 0,11$ м/с; $45,91 \pm 0,61$ м/с – контрольной группы соответственно, что свидетельствует о вовлеченности двигательных волокон в патологический процесс. В сравнении с аналогичными показателями после терапии препаратом Келтикан® комплекс выявлено достоверное увеличение скорости проведения по

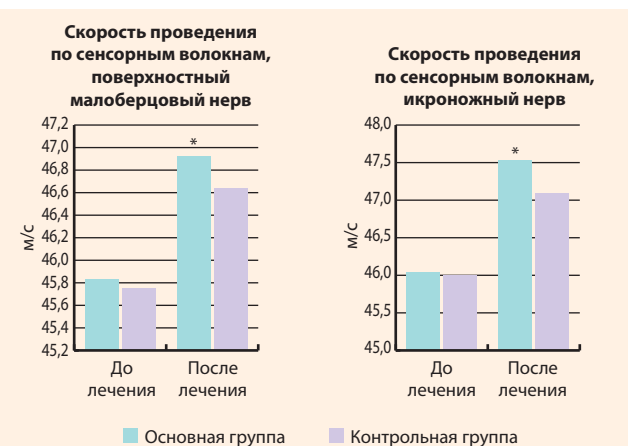
моторным волокнам периферических нервов: по малоберцовому – $49,32 \pm 0,15$ м/с и по большеберцовому – $49,98 \pm 0,81$ м/с. В контрольной группе спустя 60 сут. от начала наблюдения значения были несколько ниже, хотя и превышали исходные: $48,75 \pm 0,32$ м/с и $49,53 \pm 0,81$ м/с соответственно (рис. 3).

На момент исследования у всех пациентов имело место нарушение проводимости также и по сенсорным волокнам поверхностного малоберцового и икроножного нервов как в основной группе: поверхностный малоберцовый – $45,82 \pm 0,11$ м/с, икроножный – $46,07 \pm 0,61$ м/с, так и в контрольной группе: поверхностный малоберцовый – $45,78 \pm 0,12$ м/с, икроножный – $46,02 \pm 0,63$ м/с.

Важно отметить, что у всех пациентов выявлено увеличение скорости проведения по сенсорным волокнам поверхностного малоберцового и икроножного нервов после курса лечения. В основной группе значения изменились следующим образом: поверхностный малоберцовый – $46,92 \pm 0,71$ м/с, икроножный – $47,53 \pm 0,32$ м/с; в контрольной группе: поверхностный малоберцовый – $46,64 \pm 0,71$ м/с, икроножный – $47,1 \pm 0,22$ м/с (рис. 4). Сравнительный анализ скорости проведения по сенсорным волокнам до и после лечения показал, что у пациентов, принимавших Келтикан® комплекс на фоне базисной терапии, скорость проведения по сенсорным волокнам была достоверно выше ($p < 0,5$), чем в контрольной группе.

Исследование завершили все наблюдаемые пациенты. Отмечалась хорошая переносимость Келтикан® комплекса по оценке как лечащих врачей, так и пациентов. Побочных эффектов, связанных с действием препарата, выявлено не было.

Рисунок 4. Результаты ЭНМГ: скорость проведения по сенсорным волокнам периферических нервов (м/с) у пациентов до и после лечения



Достоверность различий показателей после лечения между основной и контрольной группами: * $p < 0,05$
 Различия между показателями до и после лечения внутри групп: для малоберцового нерва в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,01$, для большеберцового нерва в основной группе $p = 0,01$, в контрольной группе $p = 0,02$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное обследование пациентов с СД 2 типа, осложненным ДПН, показало, что клинически выраженные симптомы в виде боли, онемения, жжения и покалывания сопровождаются изменениями показателей ЭНМГ, которая подтверждает вовлеченность в патологический процесс как двигательных, так и чувствительных волокон периферических нервов.

Включение в терапию пациентов с ДПН Келтикан® комплекса (комбинация нуклеотидов с витамином В12 и фолиевой кислоты) приводит к снижению интенсивности нейропатических болей, степени неврологического дефицита, к уменьшению степени выраженности нейропатии (в т.ч. по данным ЭНМГ-исследования), что свидетельствует о патогенетическом действии препарата. Полученные в ходе исследования результаты

согласуются с данными литературы [19], могут свидетельствовать о том, что на положительную динамику неврологических симптомов у пациентов с ДПН оказывает влияние полимодальный механизм действия препарата. Келтикан® комплекс способствует улучшению метаболизма, регенерации аксонов нервной ткани, активации интраневральной проводимости, усилению деятельности эндогенных антиноцицептивных систем, что приводит к уменьшению степени нейропатической боли у пациентов. Учитывая патогенетическую обоснованность действия комбинации нуклеотидов с витаминами В12 и фолиевой кислоты в сочетании с хорошей переносимостью, препарат можно рекомендовать для лечения больных ДПН.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas [Электронный ресурс]. URL: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2-17-atlas.html>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2017, 20(1): 13-41. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Sakharnyy Diabet*, 2017, 20(1): 13-41.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*, 2016, 19(2): 104-112. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy Diabet*, 2016, 19(2): 104-112.
4. Stino FV, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*, 2017, 8(5): 646-655.
5. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия, взгляд эксперта-эндокринолога и невролога. *Consilium Medicum*, 2014, 16(4): 12-7. Gurieva IV, Levin OS. Diabetic polyneuropathy, the view of an expert endocrinologist and neurologist. *Consilium Medicum*, 2014, 16(4): 12-7.
6. Brown JJ, Pribesh SL, Baskette KG, Colberg SR. A Comparison of Screening Tools for the Early Detection of Peripheral Neuropathy in Adults with and without Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*, 2017, Nov 8: 1467.
7. Eichholz M, Alexander AH, Cappelleri JC, Hlavacek P, Parsons B, Sadovsky A, Tuchman M.M. Perspectives on the impact of painful diabetic peripheral neuropathy in a multicultural population. *Clin Diabetes Endocrin*, 2017, Dec 28, 3: 12.
8. Строков И.А. Диабетическая невропатия. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М., 2011: 506-29. Stokov IA. Diabetic neuropathy. Type 2 diabetes mellitus: problems and solutions. М., 2011: 506-29.
9. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. *Consilium Medicum*, 2014, 16(4): 12-19. Gurieva IV, Levin OS. Diabetic polyneuropathy. *Consilium Medicum*, 2014, 16(4): 12-19.
10. Головачева В.А., Зиновьева О.Е. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. *Медицинский совет*, 2015, 7: 18-22. Golovacheva VA, Zinovieva OE. Diabetic polyneuropathy: from science to practice. *Meditinsky Sovet*, 2015, 7: 18-22.
11. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й вып. М., 2017. /Clinical Guidelines: algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYU. 8th issue. М., 2017.
12. Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Павлов Ю.И., Крочек И.В. Мультидисциплинарное ведение пациентов с синдромом диабетической стопы. *Медицинский совет*, 2018, 1: 70-76. Belskaya GN, Sergienko DA, Pavlov Yul, Krochek IV. Multidisciplinary management of patients with diabetic foot syndrome. *Meditinsky Sovet*, 2018, 1: 70-76.
13. Гурьева И.В., Светлова О.В. Перспективные стратегии в лечении диабетической полинейропатии: роль антиоксидантной терапии. *Фарматека*, 2013, 5(528): 76-80. Gurieva IV, Svetlova OV. Perspective strategies in the treatment of diabetic polyneuropathy: the role of antioxidant therapy. *Farmateka*, 2013, 5(528): 76-80.
14. Строков И.А., Строчков К.И., Албекова Ж.С. Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полинейропатии. *Эффективная фармакотерапия. Журн. неврологии и психиатрии*, 2011, 4: 4-13. Stokov IA, Stokov KI, Albekova ZhS. The view of a neurologist and endocrinologist on the treatment of diabetic polyneuropathy. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Zhurn. Nevrologii i Psihiatrii*, 2011, 4: 4-13.
15. Данилов А.Б., Данилов А.Б., Курушина О.В., Барулин А.Е., Девликамова Ф.И., Новикова Л.Б., Рейхерт Л.И., Бельская Г.Н. и др. Исследование комбинированного метаболитического препарата «Кокарнит» в лечении диабетической полинейропатии. *MANAGE PAIN (управляй болью)*, 2018, 1(18): 34-40. Danilov AB, Danilov AN, Kurushina OV, Barulin AE, Devlikamova FI, Novikova LB, Reykhert LI, Belskaya GN et al. A study of the combined metabolic drug Cockarnit in the treatment of diabetic polyneuropathy. *MANAGE PAIN (manage the pain)*, 2018, 1(18): 34-40.
16. Антонова К.В., Гришина Д.А., Кононова Л.В. Диабетическая нейропатия: современная классификация, оценка неврологической симптоматики и возможности применения антиоксидантной терапии в клинической практике. *Medica Mente. Лечим с умом. Неврология*, 2017, 3(3): 38-43. Antonova KV, Grishina DA, Kononova LV. Diabetic neuropathy: modern classification, evaluation of neurological symptoms and the possibility of using antioxidant therapy in clinical practice. *Medica Mente. Lechim s Umom. Nevrologiya*, 2017, 3(3): 38-43.
17. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation on Severity, and Treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33(10).
18. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*, 2004, 21: 114-21.
19. Рачин А.П., Шаров М.Н., Аверченкова А.А., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению. *РМЖ*, 2017, 9: 625-631. Rachin AP, Sharov MN, Averbchenkova AA, Vygovskaya SN, Nuwahova MB. Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment. *RMJ*, 2017, 9: 625-631.

06 сентября 2018



XXVII Научно-практическая конференция БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ. ФАРМАКОТЕРАПИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Научное общество гастроэнтерологов России
ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» УД Президента РФ

регистрация на сайте
www.medQ.ru

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер. 7
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

**Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы**

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ:

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Обсуждаются клинические признаки, критерии диагностики, основные принципы ведения пациентов с деменцией. Приведена классификация когнитивных расстройств по тяжести, рассмотрены различия между различными степенями тяжести деменции. Освещены основные особенности патогенеза когнитивных расстройств при деменции, важнейшие подходы к ведению пациентов с деменцией. Приведен детальный обзор современных лекарственных препаратов, используемых для коррекции когнитивных и других проявлений деменции.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, лечение деменции, коррекция холинергического дефицита при деменции.

A.B. LOKSHINA, I.M. Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DEMENSION: HOLINERGIC DEFICIENCY AND ITS CORRECTION

The article discusses clinical symptoms, diagnostic criteria and basic principles of managing patients with dementia. It also provides the classification of cognitive disorders by severity degrees and considers the differences between the different degrees of dementia severity. The main features of the pathogenesis of cognitive disorders in dementia, the most important approaches to managing patients with dementia are highlighted. The article presents a detailed review of modern drugs used to correct cognitive and other manifestations of dementia.

Keywords: cognitive disorders, treatment of dementia, correction of cholinergic deficiency in dementia.

Начиная со второй половины XX в. во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры населения с постоянным увеличением в популяции доли пожилых и старых людей. В настоящее время пожилой возраст является самым сильным и независимым фактором риска нарушений высших мозговых (когнитивных) функций (КФ). Параллельно увеличению в обществе числа лиц пожилого возраста увеличивается число пациентов с когнитивными расстройствами (КР). Достижения в области изучения патофизиологии и нейробиологии когнитивных нарушений, а также новые данные нейрофармакологии позволяют сегодня рассматривать когнитивные расстройства как частично излечимое состояние. Если еще недавно лечение деменций было практически невозможным, то в настоящее время в связи с впечатляющими успехами в разработке методов диагностики, изучении патогенеза и создании новых лекарственных средств терапия когнитивных нарушений, как и других нервно-психических расстройств, вошла в обыденную клиническую реальность.

Деменция и недементные когнитивные нарушения по распространенности являются ведущими среди заболеваний головного мозга. По данным европейских эпидемиологических исследований, деменция наблюдается у 6–7% людей старше 65 лет, и одна лишь болезнь Альцгеймера (БА) занимает II–III место по величине расходов на медицинскую и социальную помощь среди неврологических и психических расстройств. Еще чаще встречаются недементные когнитивные нарушения. Исходя из этого, очевидна их медицинская и социальная значимость [2].

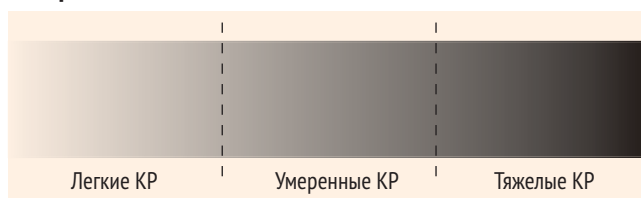
Большое значение для нозологического диагноза, прогноза и терапевтической тактики имеет оценка тяжести когнитивных нарушений. По классификации, предла-

гаемой академиком Н.Н. Яхно, выделяются тяжелые, умеренные и легкие когнитивные расстройства (рис.) [1, 2]:

Тяжелыми признаются такие когнитивные нарушения, которые ограничивают обычную повседневную деятельность пациента (работа, хобби, социальные связи, быт, самообслуживание). Наиболее распространенным видом тяжелых когнитивных нарушений является деменция. Более редкие варианты тяжелых КР – делирий, депрессивная псевдодеменция, а также выраженные в значительной степени монофункциональные нарушения (то есть изолированная амнезия, афазия, апраксия или агнозия).

Деменция (от *лат.* de – утрата, mentos – ум; *син.* – слабоумие) – приобретенное стойкое нарушение КФ в результате органического заболевания головного мозга различной этиологии, проявляющееся расстройствами в двух и более когнитивных сферах (память, внимание, речь и др.) при нормальном сознании и уровне бодрствования, приводящее к нарушению бытовой и/или социальной и профессиональной адаптации пациента. На этапе деменции пациент полностью или частично утрачивает свою независимость и самостоятельность, нередко нуждается в постороннем уходе [1–4].

Рисунок. Спектр когнитивных расстройств в пожилом возрасте



Важно подчеркнуть, что КР при деменции определяются на фоне ясного сознания, то есть они не связаны с помрачением сознания. Этим деменция отличается от делирия, для которого также характерны тяжелые когнитивные расстройства, но они определяются лишь на фоне спутанного сознания.

Достижения в области изучения патофизиологии и нейробиологии когнитивных нарушений, а также новые данные нейрофармакологии позволяют сегодня рассматривать когнитивные расстройства как частично излечимое состояние

Следует также дифференцировать деменцию и депрессивную псевдодеменцию, которая может наблюдаться у пациентов с выраженной депрессией. В этих случаях отсутствует органическое повреждение головного мозга, хотя степень когнитивных расстройств может достигать значительной выраженности, вызывая дезадаптацию в повседневной жизни. Депрессивная псевдодеменция является, таким образом, самостоятельным видом тяжелых КР [1, 2].

Деменция представляет собой полиэтиологический синдром. Существует около 100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией. Однако безусловными лидерами в списке причин деменции в пожилом возрасте являются болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные заболевания, так называемая смешанная деменция (БА в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Указанные заболевания лежат в основе 75–80% деменций у пожилых [1–7]. Клиническая картина деменции зависит от заболевания, лежащего в ее основе. Различия наиболее заметны на стадии легкой и умеренной деменции, в то время как при тяжелой деменции они могут стираться из-за выраженности нарушений и трудностей контакта с больным, которые не позволяют проводить тонкий качественный анализ имеющихся расстройств.

Органическое церебральное поражение, которое, по определению, лежит в основе деменции, не обязательно носит первичный характер, то есть не всегда связано с анатомическим повреждением головного мозга. Высшие мозговые функции могут страдать также вследствие соматической патологии при системных дисметаболических расстройствах. Обычно в таких случаях когнитивные нарушения носят потенциально обратимый характер и могут регрессировать при своевременной коррекции системного метаболизма. По эпидемиологическим данным, не менее 5% деменций являются потенциально обратимыми [1, 2, 5].

Диагностические критерии деменции по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) приведены в таблице [8].

Следует отметить, что в последние годы обсуждается целесообразность ревизии данных диагностических критериев с целью устранения существующей жесткой

привязки данного синдрома к наличию выраженных нарушений памяти. Именно из-за выделения нарушений памяти в качестве самостоятельного и облигатного диагностического признака деменции приведенные критерии нередко подвергаются критике. Действительно, в подавляющем большинстве случаев деменции имеются выраженные мнестические расстройства. Однако при некоторых формах тяжелых полифункциональных когнитивных нарушений органической природы мнестические нарушения выражены в незначительной степени, а могут и отсутствовать. Речь идет о начальных стадиях лобно-височной дегенерации, некоторых вариантах сосудистой деменции и др.

Важнейшим критерием диагностики деменции является наличие дезадаптации в повседневной жизни. Степень этой дезадаптации может быть различной. На этом основании и разделяют деменцию на легкую, умеренную и тяжелую.

При легкой деменции нарушены наиболее сложные виды деятельности, такие как работа, социальная активность, увлечения и хобби. В пределах своего собственного дома пациент остается вполне адаптированным, самообслуживание не страдает. Такие пациенты редко нуждаются в помощи и могут быть предоставлены сами себе большую часть дня.

Умеренная деменция характеризуется появлением трудностей в пределах собственного дома. Нарушается пользование бытовой техникой: кухонной плитой, телевизором, телефоном, дверным замком и др. Самообслуживание обычно не нарушается, однако больные часто нуждаются в подсказках и напоминаниях, поэтому могут быть предоставлены сами себе лишь на непродолжительное время.

О тяжелой деменции говорит формирование постоянной зависимости от посторонней помощи. Пациенты не могут обслужить себя, самостоятельно одеться, принимать пищу, выполнять гигиенические процедуры [2].

Таблица. Критерии деменции по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

- Нарушения памяти, как вербальной, так и невербальной, которые проявляются в нарушении способности к запоминанию нового материала, а в более тяжелых случаях – также в затруднении воспроизведения ранее усвоенной информации. Нарушения должны быть объективизированы с помощью нейропсихологических тестов.
- Нарушения других когнитивных функций – способности к выработке суждений, мышлению (планированию, организации своих действий) и переработке информации. Эти нарушения должны быть объективизированы с помощью соответствующих нейропсихологических тестов. Необходимым условием диагноза является снижение когнитивных функций по сравнению с их исходным, более высоким уровнем.
- Нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохранного сознания.
- Наличие по меньшей мере одного из следующих признаков: эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии, асоциального поведения.
- Для достоверного диагноза перечисленные признаки должны наблюдаться в течение по меньшей мере 6 месяцев; при более коротком наблюдении диагноз может быть предположительным

ЛЕЧЕНИЕ ДЕМЕНЦИИ

Терапия КР и деменции преследует две основные цели: профилактику прогрессирования нарушений и уменьшение выраженности уже имеющихся расстройств с целью повышения качества жизни пациентов. Лечение пациентов с КР должно быть по возможности направлено на этиопатогенетические механизмы заболеваний, лежащих в основе когнитивных нарушений.

Основными факторами, определяющими стратегию терапии когнитивных нарушений, являются выраженность нарушений и их этиология. При наличии тяжелых когнитивных нарушений (деменции) в рамках БА, сосудистой и смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции, а также при некоторых других нейродегенеративных заболеваниях показано назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или обратимого блокатора НМДА-рецепторов мемантина.

Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы для терапии деменций обусловлено значительной ролью холинергического дефицита в патогенезе КР при многих заболеваниях, сопровождающихся КР. В патофизиологии когнитивных нарушений важная роль отводится гибели ацетилхолинергических нейронов, что приводит к снижению содержания ацетилхолина в гиппокампе и новой коре. Так, важную роль в формировании когнитивных и поведенческих симптомов БА играют именно изменения со стороны нейротрансмиттерных систем. Относительно ранним событием патогенеза БА является поражение ядра Мейнерта и безымянного вещества. Данные образования являются началом восходящих ацетилхолинергических путей в различные отделы головного мозга. Гибель пресинаптических ацетилхолинергических нейронов данных анатомических структур приводит к недостаточности ацетилхолинергической нейротрансмиттерной системы. Имеется прямое соответствие между тяжестью деменции и центральным ацетилхолинергическим дефицитом. Снижение содержания ацетилхолина и уменьшение плотности рецепторов к ацетилхолину выявляется при БА в гиппокампе, височной, теменной, лобной и орбитофронтальной коре. ДТЛ характеризуется изменениями как в ядре Мейнерта, так и в подкорковых базальных ганглиях, что обуславливает сочетание когнитивных и двигательных расстройств. По своей выраженности ацетилхолинергический дефицит при ДТЛ в значительной степени превосходит многие другие нейродегенеративные заболевания, в том числе БА. При хронической цереброваскулярной патологии также наблюдается дефицит ацетилхолинергической передачи, так как диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) в первую очередь затрагивают перивентрикулярные отделы белого вещества больших полушарий, через которые проходят ацетилхолинергические пути. Ацетилхолинергическая недостаточность присутствует также при болезни Паркинсона и выражена в максимальной степени при сочетании болезни Паркинсона с деменцией. Из наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся когнитивными

расстройствами, функция церебральной ацетилхолинергической системы остается относительно сохранной лишь при лобно-височной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе и некоторых других заболеваниях [2, 9–11, 14].

Ниже перечислены симптомы деменции (когнитивные и некогнитивные), в основе которых лежит ацетилхолинергический дефицит:

- нарушение внимания, недостаточность запоминания новой информации;
- бред («малого ущерба», ревности, двойников);
- иллюзии и истинные галлюцинации, прежде всего зрительные;
- сонливость днем и психомоторное возбуждение ночью (синдром «захода солнца»);
- острая спутанность сознания (делирий);
- неадекватное двигательное поведение (хождение из угла в угол, перекладывание вещей с места на место, бродяжничество);
- ортостатическая гипотензия, вегетативная недостаточность;
- постуральные расстройства [2, 9–11].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы центрального действия, блокируя расщепление ацетилхолина в синаптической щели, способствуют усилению ацетилхолинергической нейротрансмиссии в головном мозге. Усиление ацетилхолинергической нейротрансмиссии на фоне применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы способствует регрессу выраженности КР, сопровождается улучшением памяти, внимания и других КФ, нормализацией поведения, регрессом психотических расстройств, улучшением расстройств цикла «сон – бодрствование». Кроме того, отмечается повышение способности пациентов к самообслуживанию и к другой повседневной деятельности, уменьшение нагрузки на ухаживающих лиц [9–17, 19].

Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы для терапии деменций обусловлено значительной ролью холинергического дефицита в патогенезе КР при многих заболеваниях, сопровождающихся КР

В настоящее время для лечения пациентов с КР успешно применяются три ингибитора ацетилхолинэстеразы.

Галантамин – селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы, агонист постсинаптических никотиновых рецепторов. В России зарегистрированными показаниями к применению препарата являются деменции альцгеймеровского типа легкой и средней степени, в том числе с хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Однако в мировой практике эффективность препарата доказана как при БА, так и при сосудистой и смешанной деменции. Имеется также опыт применения данного препарата при болезни Паркинсона (БП) с деменцией [2, 7, 12–14, 16–18]. Препарат используется в дозе 8–24 мг/сут в один (форма с медленным высвобождением препарата) или два приема (обычная лекарственная форма).

Донепезил – является селективным ингибитором ацетилхолинэстеразы. В России зарегистрированными показаниями к применению препарата является деменция альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени. Однако, по данным исследований, показан положительный эффект данного препарата при БА, сосудистой и смешанной деменции [12–14, 16, 17]. Препарат используется в дозе 5–10 мг/сут один раз в день.

Ривастигмин – селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Ингибирование обеих холинэстераз в синаптической щели потенциально может обеспечивать более продолжительный терапевтический эффект, что повышает преимущества препарата в лечении пресенильных и быстро прогрессирующих форм деменции. В России зарегистрированными показаниями к применению препарата являются: деменция при БА и БП легкой и умеренной степени выраженности (последнее показание – только для пероральных форм). Однако в мировой практике препарат применяется более широко, так как, по данным многочисленных исследований, доказана эффективность ривастигмина при БА, ДТЛ и БП с деменцией [2, 12–14, 16–18]. Имеется также положительный опыт применения данного препарата при сосудистой и смешанной деменции. Препарат применяется по 3–12 мг/сут внутрь в два приема или в виде трансдермальной транспортной системы с медленным высвобождением препарата (4,6–9,5–13,3 мг/сут). Использование трансдермальной транспортной системы характеризуется лучшей переносимостью, что позволяет достоверно чаще достигнуть оптимальных терапевтических доз.

При применении препаратов из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы, направленных на достижение терапевтической дозы, положительный эффект отмечается приблизительно у 50–70% пациентов. Он, как уже было сказано выше, выражается в улучшении или стабилизации памяти, других когнитивных функций, регрессе поведенческих нарушений, повышении или стабилизации уровня независимости и самостоятельности. При отсутствии положительного эффекта, назначенный препарат следует заменить на другой препарат из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы. При этом можно получить существенно больший эффект, так как существуют индивидуальные варианты терапевтического ответа на различные препараты. Как правило, улучшение, достигнутое в начале терапии, сохраняется в среднем в течение 6–12 месяцев. Затем, в силу естественного прогрессирования заболевания, возможно нарастание выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств. Последнее, однако, не говорит об «истощении» терапевтического эффекта, так как при отсутствии ацетилхолинергической терапии прогрессирование нервно-психических расстройств идет более быстрыми темпами.

Важно отметить, что особая осторожность необходима при использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с заболеваниями печени, синдромом слабости синусового узла, брадикардией, бронхиальной астмой,

язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, эпилепсией. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Усиление ацетилхолинергической нейротрансмиссии на фоне применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы способствует регрессу выраженности КР, сопровождается улучшением памяти, внимания и других КФ, нормализацией поведения, регрессом психотических расстройств, улучшением расстройств цикла «сон – бодрствование»

Из неацетилхолинергических препаратов доказанной эффективностью при когнитивных нарушениях различной этиологии обладает мемантин [1, 2, 9, 13, 14, 16–19, 20, 21]. Мемантина гидрохлорид представляет собой обратимый неконкурентный антагонист постсинаптических NMDA-рецепторов глутамата. Применение мемантина повышает порог генерации потенциала возбуждения постсинаптической мембраны, но не блокирует глутаматергический синапс полностью. Другими словами, при воздействии мемантина для передачи возбуждения необходимы более значительные концентрации глутамата в синаптической щели. Блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться как патогенетическое направление терапии при БА и других дегенеративных деменциях, направленное на уменьшение эксайтотоксичности и патологическое накопление кальция в нейронах. Наибольшая концентрация NMDA-рецепторов отмечается в коре полушарий головного мозга и гиппокампе – структурах, имеющих ведущее значение в процессах памяти и обучения. Известно, что при БА, сосудистой мозговой недостаточности и других заболеваниях с картиной тяжелых когнитивных нарушений активность глутаматергической системы повышается и в синаптическую щель выделяется больше медиатора. Таким образом, применение мемантина при когнитивных нарушениях различной этиологии способствует нормализации паттерна глутаматергической передачи, что лежит в основе нейропротекторного и положительного симптоматического эффекта данного препарата.

Данные рандомизированных исследований и опыт широкого клинического применения свидетельствуют, что применение мемантина способствует улучшению когнитивных функций, нормализации поведения пациентов с деменцией, повышению их адаптации в повседневной жизни, уменьшает бремя родственников в связи с уходом за пациентами. При этом многочисленные исследования подтвердили эффективность препарата именно при деменции умереннотяжелой и тяжелой степени. Показаниями к применению мемантина на сегодняшний день является деменция, связанная с такими заболеваниями, как БА, ДТЛ, сосудистая и смешанная сосудисто-дегенеративная деменция, болезнь Паркинсона с деменцией. Активно исследуется эффективность мемантина при

других нозологических формах деменции, а также при недементных (умеренных) когнитивных нарушениях [1, 2, 9, 13, 14, 16, 17, 19, 20–23].

Мемантин в целом обладает хорошей переносимостью, не влияет на частоту сердечных сокращений, может применяться в терапевтических дозах при заболеваниях печени и почек, не вызывает желудочно-кишечных расстройств. Однако изредка данный препарат оказывает легкий психоактивирующий эффект, поэтому его нецелесообразно назначать на ночь. Ограничением к применению мемантина является неконтролируемая эпилепсия. Препарат назначается по схеме с постепенным повышением дозы в течение 4 недель с 5 до 20 мг/сут. Для длительного применения удобна таблетка Акатинولا Мемантина 20 мг, которая применяется 1 раз в сутки утром.

Показаниями к применению мемантина на сегодняшний день является деменция, связанная с такими заболеваниями, как БА, ДТЛ, сосудистая и смешанная сосудисто-дегенеративная деменция, болезнь Паркинсона с деменцией

Мемантин может назначаться в качестве монотерапии или в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. По некоторым данным, комбинированная терапия оказывает максимально выраженный положительный эффект. Лекарственного взаимодействия между ингибиторами ацетилхолинэстеразы и мемантином не возникает. Целесообразно назначать комбинированную терапию при недостаточной эффективности одного из препаратов, а также при уменьшении эффективности монотерапии в силу естественного прогрессирования заболевания [2].

Также необходимо отметить ряд препаратов, которые используются с симптоматической целью при развитии депрессии или поведенческих расстройств. В этом случае применяются антидепрессанты и нейролептики.

Согласно общепринятой гериатрической практике, при сочетании когнитивных нарушений и депрессии лечение следует начинать с лечения депрессии, так как когнитивные расстройства в таком случае могут иметь вторичный характер по отношению к эмоциональным нарушениям. Лечение депрессии проводится по стандартным схемам. Используют препараты без дополнительного холинолитического эффекта, так как последний крайне нежелателен для пожилых лиц с когнитивными расстройствами. Наиболее предпочтительны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [2].

При наличии выраженных поведенческих нарушений, не отвечающих на ацетилхолинэргическую и/или глутаматергическую терапию, назначаются нейролептики. Показаниями для назначения данного класса препаратов являются бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение, агрессивность. Предпочтительны атипичные нейролептики, которые реже вызывают экстрапирамидные побочные эффекты (кветиапин, оланзапин, рисперидон,

клозапин). Назначаться они должны в минимально эффективных дозах. При наличии в неврологическом статусе экстрапирамидных симптомов типичные нейролептики противопоказаны [2, 9].

У пациентов с деменцией следует воздерживаться от назначения бензодиазепинов и барбитуратов, так как данные лекарственные препараты могут оказывать негативный эффект в отношении когнитивных функций и поведения. Для симптоматического лечения нарушений сна можно использовать препараты мелатонина, низкие дозы зопиклона.

Из нелекарственных методов в лечении пациентов с БА используют упражнения по тренировке памяти и внимания. Они включают в себя обучение специальным приемам, облегчающим запоминание и воспроизведение, и упражнения, направленные на повышение концентрации внимания. Данные методики наиболее эффективны на стадии легких, умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции [2, 9].

Большое значение в ведении больного имеет информированность родственников о заболевании и его прогнозе. Очень важно предоставить им полную и подробную информацию о диагнозе, сути заболевания, имеющихся и ожидаемых в будущем симптомах, причинах неправильного поведения родственников. Следует объяснить, как следует себя вести с пациентом с когнитивными и другими нервно-психическими нарушениями в различных ситуациях, как относиться к тем или иным симптомам. Следует поощрять доброжелательное отношение, поддерживать теплый эмоциональный климат в семье, который сам по себе способствует уменьшению выраженности поведенческих расстройств. Родственники должны поощрять разумную физическую и умственную активность пациентов, принимать участие в интересах пациента, но ни в коем случае не принуждать больного родственника к какой-либо деятельности, которую тот не может или не желает поддерживать.

Согласно общепринятой гериатрической практике, при сочетании когнитивных нарушений и депрессии лечение следует начинать с лечения депрессии, так как когнитивные расстройства в таком случае могут иметь вторичный характер по отношению к эмоциональным нарушениям

Важную роль в оказании помощи пациентам с когнитивными нарушениями играют специализированные клиники, или «лаборатории» памяти, сеть которых создается в последние годы в разных странах мира [2]. В данных учреждениях работают в тесном взаимодействии друг с другом неврологи, психиатры, нейропсихологи, нейро-радиологи, гериатры, специалисты по функциональным и другим дополнительным методам исследования, имеющие опыт ведения подобного рода больных. Задачей клиник памяти является установление нозологического диагноза, подбор терапии и динамическое наблюдение

за пациентами с КР. В России первая лаборатория памяти была создана в 2003 г. на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова в Москве и успешно функционирует в настоящее время [24].

Таким образом, в ведении пациентов с деменцией должен использоваться комплексный подход с использованием современных антидементных препаратов, лечения сопутствующих заболеваний (в том числе сосудистых

и дисметаболических), препаратов для симптоматической терапии, например для коррекции эмоциональных и поведенческих расстройств, а также нелекарственных методов лечения. Лечение должно начинаться как можно раньше и быть длительным и непрерывным.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол журн*, 2006, 11(1): 4-12. / Yakhno NN. Cognitive disorders in the neurological clinic. *Neurol Zhurn*, 2006, 11 (1): 4-12.
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. М.: МедПресс-информ, 2011, 272 с. / Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitarian EA. Dementia. A guide for doctors. Moscow: MedPress-Inform, 2011, 272 p.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005., 71 с. / Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive disorders in the elderly and senile age. A methodical guide for doctors. M., 2005. 71 p.
4. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002: 85 с. / Damulin IV. Alzheimer's disease and vascular dementia. Edited by Yakhno NN. M., 2002: 85 p.
5. Локшина А.Б., Захаров В.В. Когнитивные нарушения в общей клинической практике. *Врач*, 2009, 4: 21-25. / Lokshina AB, Zakharov VV. Cognitive impairment in general clinical practice. *Vrach*, 2009, 4: 21-25.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2006, 106(2): 58-63. / Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Impaired memory and attention in the elderly. *Zhurnal Nevrol. i psikiatr. Im. S. S. Korsakova*, 2006, 106 (2): 58-63.
7. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей*. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005, Т. 2: 192-207. / Damulin IV, Yakhno NN. Degenerative diseases with cognitive disorders. In the book: *Diseases of the nervous system. A guide for doctors*. Edited by Yakhno N.N. M.: Medicine, 2005, Vol. 2: 192-207.
8. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр. ВОЗ, Женева (М.: Медицина по расп. МЗиМП РФ). 1995, Т. 1: 320, 315, 317, 510-511. / ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th revision. WHO, Geneva (M.: Medicine by the Ministry of Health of the Russian Federation). 1995, T. 1: 320, 315, 317, 510-511.
9. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М., 2014, 192 с. / Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. Cognitive disorders. M., 2014, 192 p.
10. Davies P. The cholinergic deficit in Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's disease: 100 years and beyond*. M. Jucker, K. Beyreuther, C. Haass (eds.). Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. 2006: 123-125.
11. Mendez M, Cummings J. Dementia: a clinical approach. Philadelphia: Elsevier Science. 2003: 179-234.
12. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (1): CD005593.
13. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 370-378.
14. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Современные аспекты фармакотерапии деменции. *Неврол журн*, 2006, 2: 3-6. / Zakharov VV, Yakhno NN. Modern aspects of pharmacotherapy of dementia. *Neurol Zhurn*, 2006, 2: 3-6.
15. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. Опыт применения галантамина (реминил) в лечении болезни Альцгеймера на стадии тяжелой деменции. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2009, 109(7): 57-61. / Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Kalyn YaB., Selezneva ND. Experience in using galantamine (reminil) for the treatment of Alzheimer's disease at the stage of severe dementia. *Zhurnal Nevrol. i Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*, 2009, 109 (7): 57-61.
16. Lovestone S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
17. Wilcock GK, Bucks RS, Rockwood K. Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team. Oxford, N.Y.: Oxford University Press. 1999. P. 251.
18. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*, 2004, 35: 1010-1017.
19. Парфенов В.А. Профилактика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*, 2014, 18: 20-26. / Parfenov VA. Prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Medsitsinsky Sovet*, 2014, 18: 20-26.
20. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. и др. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного исследования эффективности и безопасности препарата акинтола мемантина. *Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2005, 2: 72-76. / Gavrilova SI, Kalyn YaB, Selezneva ND. Glutamatergic therapy of Alzheimer's disease at the stage of moderately severe and severe dementia: results of a 26-week study of the efficacy and safety of the drug akatolol memantine. *Journal of Neuropathol. and a psychiatrist. them. S.S. Korsakov*, 2005, 2: 72-76.
21. Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б. Сравнительное клиническое исследование безопасности и переносимости одноразового приема препарата акинтола мемантина в сравнении с двухразовым приемом у пациентов с умеренно выраженной и умеренно-тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера. *Журнал невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*, 2012, 1: 35-39. / Kolykhalov IV, Gavrilova SI, Kalyn YaB., Selezneva ND, Fedorova YaB. A comparative clinical study of safety and tolerability of a single dose of akatolol memantine in comparison to two-doses in patients with moderately expressed and moderately severe dementia in Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrol. i psikiatr. Im. S. S. Korsakova*, 2012, 1: 35-39.
22. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность акинтола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврол журн*, 2010, 15(2): 52-58. / Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarian EA. The efficacy of akatolol memantine in patients with non-cognitive impairments. Results of multicenter clinical observation. *Neurol Journal*, 2010, 15 (2): 52-58.
23. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). *Неврол. журн.*, 2009, 14(3): 49-54. / Uspenskaya OV, Yakhno NN. The effect of memantine on cognitive function in patients with amnesic moderate cognitive impairment syndrome (clinical-psychological and neurochemical study). *Nevrol. Zhurnal*, 2009, 14 (3): 49-54.
24. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2012, 26: 30-35. / Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Stepkina DA, Lokshina AB, Mkhitarian EA, Koberskaya NN, Savushkina IYu. The prevalence of cognitive impairment in neurological diseases (analysis of activities of specialized outpatient reception hours). *Nevrologiya, Neiropsikiatriya, Psikosomatika* 2012, 26: 30-35.

М.В. ЗАМЕРГРАД¹, д.м.н., профессор, С.Е. ХАТЬКОВА², д.м.н.¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России² ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России»

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ РАССТРОЙСТВАХ РАВНОВЕСИЯ

Расстройства равновесия часто встречаются у пациентов, перенесших инсульт. Причины неустойчивости разнообразны. В одних случаях походка нарушается из-за спастических парезов, в других – вследствие расстройства проприоцептивной чувствительности и мозжечковых нарушений. Ведение пациентов с расстройствами равновесия в постинсультном периоде складывается из тщательной оценки функциональных возможностей, риска падений и причины неустойчивости, а также подбора физической реабилитации и медикаментозной терапии. Среди методов физической реабилитации эффективными могут быть как обычные упражнения, ориентированные на тренировку устойчивости и физической выносливости, так и занятия на специальных тренажерах с биологической обратной связью. Медикаментозная терапия включает базовые средства для вторичной профилактики инсульта и симптоматические средства, способные скорректировать различные нарушения, обусловленные патогенетическими механизмами церебрального инсульта (ботулинотерапия, Вазобрал).

Ключевые слова: инсульт, расстройства равновесия, неустойчивость, падения, реабилитация, Вазобрал.

M.V. ZAMERGRAD¹, S.E. KHATKOVA²¹ Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia² Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia

PRACTICAL ASPECTS OF BALANCE AND VESTIBULAR REHABILITATION AFTER STROKE

Balance and vestibular disorders are often detected in patients who have suffered a stroke. Instability may be caused by various reasons. In some cases, impairment of gait is caused by spastic paresis, in others by proprioceptive sensitivity and cerebellar disorders. Management of patients with balance disorders in the post-stroke period is composed of a detailed assessment of functional capabilities, the risk of falls and the cause of instability, as well as the adjustment of physical rehabilitation and drug therapy. The effective methods of physical rehabilitation include general exercises to strengthen stability and physical endurance, and special simulators with biological feedback. The drug therapy includes basic pharmacotherapy for the secondary prevention of stroke and symptomatic agents that can manage various disorders due to pathogenetic mechanisms of cerebral stroke (botulinum therapy, Vasobral).

Keywords: stroke, balance disorders, instability, falls, rehabilitation, Vasobral.

Расстройства равновесия – частое следствие инсульта. Причины нарушения устойчивости у пациентов, перенесших инсульт, – самые разные: от спастического гемипареза до синдрома отталкивания и от гемианопсии до мозжечковой атаксии. В каждом случае разработаны свои подходы к реабилитации. Так что универсальных реабилитационных программ не существует. Тем не менее можно выделить общие подходы к реабилитации пациентов с постинсультными расстройствами равновесия. Среди них: оценка функциональной активности пациентов, выявление группы высокого риска падений (и, следовательно, травм), определение ведущей причины неустойчивости (пирамидная недостаточность, чувствительные расстройства, координаторные нарушения и т.д.), подбор упражнений для тренировки постуральной устойчивости и динамического равновесия.

Оценка функциональной активности пациентов с расстройствами равновесия достигается при помощи специальных опросников и шкал, а также проведения специальных клинических проб. Среди опросников и шкал наиболее распространены Шкала равновесия Берга, Шкала Тинетти (Ориентированная на выполнение зада-

ния оценка мобильности) и Шкала оценки головокружения. Наиболее распространенными и доступными в повседневной практике клиническими пробами для выявления функциональной активности и риска падений у пациентов с расстройствами постуральной устойчивости и походки являются тест «встать и пройти на время», тест устойчивости на одной ноге, тест скорости ходьбы, тест наклона вперед.

При проведении теста «встать и пройти на время» обследуемому предлагают встать со стандартного кресла (высота сидения 46 см, высота подлокотников 65 см), пройти 3 метра, развернуться, вернуться обратно и снова сесть в кресло. Тест выполняется в повседневной обуви; больной может использовать трость или другие вспомогательные средства, которые он обычно использует при передвижении. Перед выполнением теста рекомендуется предложить больному попробовать выполнить то, что дальше нужно будет сделать на время. Нормативные данные к тесту «встать и пройти на время» приведены в таблице 1.

Ориентировочно можно считать, что время менее 10 секунд считается нормальным. При выполнении теста

Таблица 1. Нормативные данные к тесту «встать и пройти на время» для разных возрастных групп (в секундах)

Возраст (лет)	Мужчины	Женщины
60–69	8	8
70–79	9	9
80–89	10	11

более чем за 14 секунд существенно возрастает риск падений. Если пациент тратит на тест более 20 секунд, можно говорить о значительном ограничении подвижности. Выполнение теста более чем за 30 секунд свидетельствует о существовании зависимости от посторонней помощи при выполнении любых повседневных действий [1].

При выполнении теста устойчивости на одной ноге обследуемому предлагают встать на расстоянии одного метра от стены или другого неподвижного объекта. Лучше выполнять тест без обуви. Тест выполняется сначала с открытыми, а затем с закрытыми глазами. Пациенту предлагают скрестить руки на груди так, чтобы кисти рук лежали на плечах, и встать на одну ногу. Важно, чтобы во время исследования ноги не касались друг друга. Измеряют время, в течение которого пациент может удерживать равновесие. Отсчет времени останавливают, если нога, на которую опирается пациент, перемещается по полу, если ноги касаются друг друга, поднятая нога касается пола или пациент меняет расположение рук [2].

Вторым этапом просят больного выполнить этот тест с закрытыми глазами. В этом случае еще одним поводом для остановки отсчета времени становится открывание обследуемым глаз. Нормативные данные к тесту стояния на одной ноге для разных возрастных групп приведены в *таблице 2*.

Таблица 2. Нормативные данные к тесту стояния на одной ноге для разных возрастных групп (в секундах)

Возраст (лет)	С открытыми глазами	С закрытыми глазами
40–49	29,7 ± 1,3	24,2 ± 8,4
50–59	29,4 ± 2,9	21,0 ± 9,5
60–69	22,5 ± 8,6	10,2 ± 8,6
70–79	14,2 ± 9,3	4,3 ± 3,0

При выполнении теста не должно быть существенной разницы между временем стояния на правой и левой ноге.

При проведении теста скорости ходьбы (предпочтительной и максимальной) обследуемого просят пройти расстояние в 6 метров сначала с обычной, а затем с максимально возможной скоростью. Нормативные данные к тесту скорости ходьбы приведены в *таблице 3* [3].

Таблица 3. Нормативные данные к тесту скорости ходьбы – предпочтительной и максимальной (в м/с)

Возраст (лет)	Предпочтительная		Максимальная	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
20–29	1,09	1,06	1,95	1,96
30–39	1,27	1,16	1,83	1,65
40–49	1,13	1,08	1,74	1,57
50–59	0,94	1,09	1,17	1,49
60–69	0,95	0,87	1,21	1,27
70–79	0,94	0,85	1,35	1,19

При выполнении теста наклона вперед пациента просят встать возле стены и вытянуть руку, сжатую в кулак, перед собой. Затем ему предлагают наклониться вперед так, чтобы, не сходя с места, протянуть руку как можно дальше. При этом измеряют расстояние между исходным положением руки и тем, которое удастся достичь при максимальном наклоне. Нормативные показатели теста наклона вперед различаются в зависимости от возраста и представлены в *таблице 4* [4].

Таблица 4. Нормативные показатели по тесту наклона вперед (в сантиметрах)

Возраст	Мужчины	Женщины
20–40	42,49	37,19
41–69	38,05	35,08
70–87	33,43	26,59

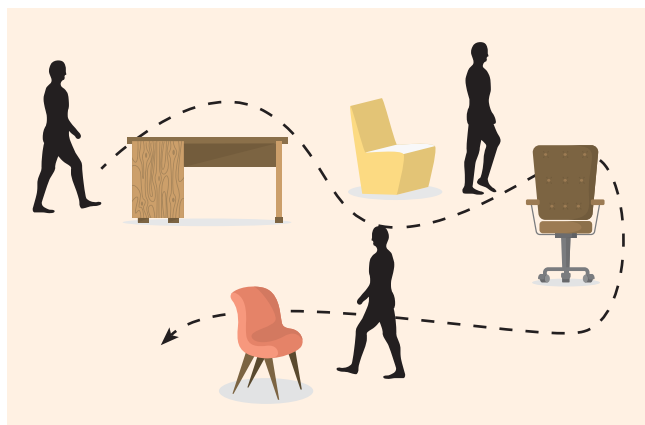
Реабилитационные мероприятия при расстройствах равновесия должны включать:

- лечебную гимнастику, направленную на тренировку поструральной устойчивости и походки, физическую тренировку,
- упражнения на равновесие с использованием методов биологической обратной связи,
- психологическую коррекцию,
- бытовую коррекцию, направленную на улучшение или создание условий, облегчающих самостоятельное передвижение пациентов, страдающих расстройствами равновесия.

Примерами упражнений на тренировку поструральной устойчивости могут служить упражнения, аналогичные пробе Ромберга. Пациенту предлагают стоять на твердой, ровной, неподвижной поверхности с открытыми и закрытыми глазами, в темных очках (для ограничения зрительной составляющей поддержания равновесия), поворачивать голову из стороны в сторону, перекидывать мяч из одной руки в другую.

Примерами упражнений на тренировку поструральной устойчивости может служить ходьба по ровной твердой

Рисунок. Ходьба по твердой поверхности с изменением направления движения



поверхности и по прямой (медленно, затем быстро). Ходьба по ровной твердой поверхности с изменением направления движений (рис.), ходьба в условиях оптокинетической стимуляции.

Упражнения с использованием биологической обратной связи могут проводиться на постурографической или стабилометрической платформах. Кроме того, в последние годы применяются различные, более сложные системы, создающие виртуальную реальность и тем самым приближающие тренировки к условиям повседневной активности. Есть данные, свидетельствующие о большей эффективности такого рода тренировок в сравнении с традиционной реабилитацией [5–7].

Некоторые варианты инсульта могут осложнять проведение реабилитации. Например, повреждение лобных долей мозга может приводить к снижению мотиваций, апатии, что затрудняет контакт с пациентом и напрямую сказывается на вовлеченности пациента в процесс реабилитации.

Другим обстоятельством, затрудняющим реабилитацию, бывает синдром отталкивания. Он характеризуется

изменением восприятия тела в отношении гравитации. Этот синдром развивается при поражении теменной доли правого полушария. Нарушение восприятия вертикали приводит к тому, что пациенты, отталкиваясь непарализованными (правыми) конечностями, намеренно наклоняются влево, поскольку именно так ощущают себя в вертикальном положении. Синдром отталкивания значительно осложняет тренировку постуральной устойчивости и походки [8]. Реабилитация при синдроме отталкивания начинается со специальных программ, позволяющих пациенту ощутить истинное расположение вертикали, что достигается в том числе при помощи использования тактильной биологической обратной связи [9, 10].

Медикаментозная терапия на этапе медицинской реабилитации пациентов с постинсультными расстройствами постуральной устойчивости и походки складывается из препаратов для вторичной профилактики инсульта (в зависимости от основного заболевания применяют антигипертензивную терапию, гиполипидемические средства, антиагреганты или антикоагулянты и т. д.). При спастических парезах с высоким мышечным тонусом в некоторых случаях используют инъекции ботулотоксина, позволяющие увеличить объем движений при высоком мышечном тоне и тем самым, возможно, облегчить восстановление динамического равновесия и походки у пациентов, перенесших инсульт [11, 12].

Таким образом, реабилитация при постинсультных нарушениях постуральной устойчивости и походки – сложная задача, требующая слаженной работы мультидисциплинарной команды специалистов, прежде всего неврологов, реабилитологов и клинических психологов. Тем не менее сочетание своевременно начатой физической терапии с медикаментозными методами лечения способно во многих случаях улучшить состояние больных и значительно повысить качество жизни пациента, перенесшего инсульт.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Whitney SL, Marchetti GF, Schade A, Wrisley DM. The sensitivity and specificity of the Timed «Up and Go» and the Dynamic Gait Index for self-reported falls in persons with vestibular disorders. *J Vestib Res*, 2004, 14(5): 397–409.
- Goldberg A, Casby A, Wasielewski M. Minimum detectable change for single-leg-stance-time in older adults. *Gait Posture*, 2011, 33(4): 737–9.
- Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*, 1997, 26(1): 15–9.
- Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol*, 1990, 45(6): 192–7.
- Maciaszek J, Borawska S, Wojcikiewicz J. Influence of posturographic platform biofeedback training on the dynamic balance of adult stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1269–74. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.029.
- Omiyale O, Crowell CR, Madhavan S. Effect of Wii-based balance training on corticomotor excitability post stroke. *J Mot Behav*, 2015, 47(3): 190–200. doi: 10.1080/00222895.2014.971699.
- Maciaszek J. Effects of Posturographic Platform Biofeedback Training on the Static and Dynamic Balance of Older Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, pii: S1052-3057(18)30117-4. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.055.
- Baier B, Janzen J, Müller-Forell W, Fechir M, Müller N, Dieterich M. Pusher syndrome: its cortical correlate. *J Neurol*, 2012, 259(2): 277–283. doi: 10.1007/s00415-011-6173-z.
- Abe H, Kondo T, Oouchida Y, Suzukamo Y, Fujiwara S, Izumi S. Prevalence and length of recovery of pusher syndrome based on cerebral hemispheric lesion side in patients with acute stroke. *Stroke*, 2012, 43(6): 1654–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.638379.
- Karnath HO, Broetz D. Understanding and treating «pusher syndrome». *Phys Ther*, 2003, 83(12): 1119–25.
- Uchiyama Y, Koyama T, Wada Y, Katsutani M, Kodama N, Domen K. Botulinum Toxin Type A Treatment Combined with Intensive Rehabilitation for Gait Poststroke: A Preliminary Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, pii: S1052-3057(18)30116-2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.054.
- Gupta AD, Chu WH, Howell S, Chakraborty S, Koblar S, Visvanathan R, Cameron I, Wilson D. A systematic review: efficacy of botulinum toxin in walking and quality of life in post-stroke lower limb spasticity. *Syst Rev*, 2018, 7(1): 1. doi: 10.1186/s13643-017-0670-9.

III Всероссийская
научно-практическая
конференция
с международным участием

14-15
СЕНТЯБРЯ

**«ИННОВАЦИИ
В ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ»**



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Холидей Инн Московские ворота

Московский пр-т 97А

+7-(931)-271-18-17

Реклама

Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, д.м.н., профессор, А.Ю. ОВЧИННИКОВ, д.м.н., профессор
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

ТОПИЧЕСКИЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ

МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

Носовое дыхание играет важную роль в респираторной функции, которая обеспечивает поступление в организм человека необходимого количества воздуха. При возникновении назальной обструкции дыхание осуществляется главным образом через рот, и все многочисленные функции носа нарушаются. Это приводит вначале к функциональным особенностям, а затем к морфологическим и структурным изменениям. Наиболее популярными препаратами для быстрой борьбы с назальной обструкцией являются топические деконгестанты, которые обладают наиболее сильным и быстрым эффектом. Основные назальные деконгестанты можно разделить на две группы – симпатомиметические амины: первичные алифатические фенольные и нефенольные соединения, а также имидазолиновые производные. Из современных сосудосуживающих препаратов хорошо себя зарекомендовал Отривин® комплекс. В состав препарата входит ксилометазолин и ипратропия бромид. Применение его строго по инструкции и не более 15 дней гарантирует отсутствие развития тяжелых местных и системных осложнений.

Ключевые слова: ринит, заложенность носа, деконгестанты, Отривин® комплекс.

N.A. MIROSHNICHENKO, A.Yu. OVCHINNIKOV
A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
TOPICAL DECONGESTANTS: MYTH AND REALITY

Nasal breathing plays an important role in the respiratory function, which ensures that a person consumes appropriate levels of air. Nasal obstruction causes a person to consume air mainly through the mouth, which impairs the numerous functions of the nose. This leads first to functional abnormalities, and then to morphological and structural changes. Topical decongestants that have the strongest and fastest effect are the most popular drugs to manage rapidly nasal obstruction. The main nasal decongestants can be divided into two groups: sympathomimetic amines: primary aliphatic, phenolic and non-phenolic compounds, as well as imidazoline derivatives. Among modern vasoconstrictive drugs, Otrivin® complex showed good results. The drug contains xylometazoline and ipratropium bromide. Application of this drug strictly according to the instructions and for no more than 15 days guarantees the absence of severe local and systemic complications.

Keywords: rhinitis, nasal congestion, decongestants, Otrivin® complex.

В последние годы принципиально изменяются подходы ко многим проблемам в медицине, происходит переосмысление привычных установок и рекомендаций. Ряд патологий волнует узкий круг специалистов, а некоторые представляют широкую заинтересованность. Проблема заложенности носа лидирует. Она интересует практически всех людей, а не только оториноларингологов, так как проблема насморка касается всех.

Носовое дыхание играет важную роль в респираторной функции, которая обеспечивает поступление в организм человека необходимого количества воздуха. Через полость носа воздух не только механически проходит, он нагревается, увлажняется, происходит фильтрация и задержка части вирусов, бактерий, аллергенов и т. д. Таким образом, при нормальном носовом дыхании воздух приходит в нижние носовые пути адаптированным к чувствительным альвеолярным структурам легких.

Многofункциональность слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух обусловлена сложной структурой всех слоев слизистой оболочки и подслизистого слоя, где расположено большое количество артериовенозных анастомозов, которые и помогают согреть, кондиционировать и очищать поступающий извне воздух.

За регуляцию потока воздуха в полости носа и наполнение кавернозной ткани артериальной кровью отвечают симпатическая и парасимпатическая нервная система.

Электронно-микроскопические исследования и исследования методом микрокоррозии показали, что микроциркуляция в носовых раковинах осуществляется в субэпителиальном капиллярном ложе, состоящем из агрегированных в большей или меньшей степени сосудов, втором промежуточном ложе, состоящем из прямолинейных сосудов, и более глубоком ложе, состоящем из венозных синусоид, артериол и артериовенозных анастомозов [1].

В последние годы общепризнанными являются термины «артериолы» и «артериовенозные анастомозы», их называют резистивными сосудами, а «венулы» и «венозные синусоиды» – емкостными сосудами. Переполнение и опорожнение этих сосудов регулирует вегетативная нервная система. Симпатическая нервная система воздействует на α -1, α -2 и β -рецепторы, высвобождая норадреналин, вызывающий сужение сосудов. Парасимпатическая нервная система, высвобождая ацетилхолин, стимулирует секрецию желез и вызывает вазодилатацию.

Вегетативная нервная система отвечает за тонус сосудов и секрецию, расширение сосудов вызывает парасимпатическая система, а симпатические волокна вызывают секрецию и сужение сосудов [1, 2].

Вдыхание холодного воздуха вызывает сужение артериол, тогда как при вдыхании теплого воздуха сосуды расширяются. Для того чтобы произошли эти принципиально важные изменения, поступивший при вдохе воздух

проходит по особому пути. После того как поступивший при вдохе воздух проникнет в обонятельную ямку, носовой клапан, нижняя носовая раковина и другие структуры боковой стенки носа совершают движение, которое переносит воздух вверх и назад в средний носовой ход и затем вниз к хоанам. Ламинарный поток обеспечивает перемещение воздуха по этому пути, уменьшает сопротивление и, таким образом, потерю тепла. При выдохе воздух выходит не по какому-то определенному пути и образует завихрения в среднем носовом ходе, вызывая конденсацию влаги и, таким образом, сберегая значительное количество энергии при образовании тепла.

Наряду с вентиляцией, мукоцилиарный клиренс играет важнейшую роль в поддержании чувствительного к воздействиям гомеостаза в носовой полости. Благодаря мукоцилиарному транспорту потенциально вредные частицы, поступившие при вдохе, переходят в слизь, которой покрыты внутренние назальные стенки. Из слизи эти частицы переносятся в глотку посредством мукоцилиарного транспорта. Необходимыми условиями нормальной цилиарной активности являются хорошая вентиляция и присутствие назального секрета надлежащего количества и качества [4].

Все вышесказанное объясняет, что при возникновении назальной обструкции дыхание осуществляется главным образом через рот, и все многочисленные функции носа нарушаются. Это приводит вначале к функциональным особенностям, а затем к морфологическим и структурным изменениям.

Проблемы с носовым дыханием – это одна из основных жалоб, с которыми обращаются и взрослые, и дети к отоларингологам ежедневно. Конечно, затруднение носового дыхания не является патологией, приводящей к летальному исходу. Однако данная проблема значительно снижает качество жизни, отрицательно влияет на социальную и профессиональную деятельность. Кроме того, важно помнить, что полость носа и околоносовые пазухи функционально взаимосвязаны с евстахиевой трубой и средним ухом. Помимо того, что назальная обструкция ограничивает количество воздуха, предназначенного для легочного дыхания, и тем самым уменьшает поступление кислорода в организм в целом, она нарушает нормальную аэрацию околоносовых пазух, структур среднего уха, вызывая избыточное накопление CO_2 . Это, в свою очередь, стимулирует снижение pH в околоносовых пазухах и повышенное образование слизи, отток которой затруднен из-за реактивного отека слизистой оболочки естественных соустьев околоносовых пазух, способствуя застою секрета и тем самым создавая благоприятную почву для размножения микроорганизмов.

Поэтому длительное нефизиологическое дыхание через рот, которое не в состоянии обеспечить поступление воздуха, удовлетворяющего все физические параметры нижних дыхательных путей, может приводить к воспалительным заболеваниям дыхательного дерева как нижних отделов, так и верхних. Таким образом, все нарушения, приводящие к длительной назальной обструкции, создают условия для возникновения других патологий,

при которых поражаются близкорасположенные и удаленные органы, вызывая различные изменения гемостаза во всем организме [3].

Даже не очень продолжительные эпизоды назальной обструкции при остром инфекционном рините имеют достаточно большое эпидемиологическое значение. Банальная и непродолжительная простуда может проявляться выраженным затруднением носового дыхания, которое обусловлено отеком и застойными явлениями в слизистой оболочке нижних носовых раковин. Также при нелеченом или неадекватно леченном остром вирусном рините могут развиваться серьезные бактериальные осложнения в виде острого бактериального риносинусита, среднего отита и др. Развитие данных осложнений связано с воспалительными изменениями слизистой оболочки полости носа и прилежащих структур, обусловленными прямым распространением микроорганизмов и затрудненным прохождением секрета околоносовых пазух через отечные естественные соустья.

Причинами длительного затруднения носового дыхания у детей младшего возраста чаще являются затяжные инфекционные риниты, специфическая и неспецифическая вазомоторная ринопатия и гипертрофия аденоидов. В подростковом возрасте, кроме вышеперечисленных факторов, важную роль может играть врожденное или приобретенное искривление перегородки носа. У взрослых, кроме всех уже названных, причинами назальной обструкции может быть аллергический или медикаментозный ринит, метаболические и эндокринные нарушения, хронический риносинусит, как гнойный, так и полипозный, а также антрохоанальный полип, субатрофические и атрофические изменения слизистой оболочки полости носа и т. д.

И все-таки лидирующими причинами назальной обструкции во всех возрастных группах является острый или вазомоторный ринит.

Если у пациента отсутствует явное искривление перегородки носа, необратимая гипертрофия нижних носовых раковин, полипы или опухоль полости носа и околоносовых пазух, а также нет анатомических состояний, требующих исключительно хирургического вмешательства, то носовое дыхание можно улучшить посредством медикаментозного лечения, направленного на устранение отека слизистой оболочки и уменьшение объема носовых раковин.

Снятие отека слизистой оболочки полости носа и естественных соустьев околоносовых пазух является основой терапии для восстановления нормальной физиологии верхних дыхательных путей.

Наиболее популярными препаратами для быстрой борьбы с назальной обструкцией являются топические деконгестанты, которые обладают наиболее сильным и быстрым эффектом. К деконгестантам относится широкий спектр веществ, которые используются в основном местно или системно в форме монотерапии, а также в комбинации с другими веществами. Наиболее важной категорией, принадлежащей к данному классу лекарственных веществ, являются симпатомиметики как с точки зрения

широкой практики использования, так и, к сожалению, с точки зрения развития побочных эффектов, которые требуют значительных мер предосторожности для правильного и безопасного применения.

Основные назальные деконгестанты можно разделить на две группы:

- Симпатомиметические амины: первичные алифатические (например, туаминогептаны); фенольные (например, адреналин, гидроксиамфетамин и фенилэфрин) и нефенольные соединения (например, эфедрин и фенилпропаноламин).

- Имидазолиновые производные (например, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин, трамазолин, ксилометазолин и клоназолин).

Способность деконгестантов для местного применения облегчать назальную обструкцию общеизвестна и была доказана почти сто лет тому назад. Выраженное симпатомиметическое действие вызывает сужение сосудов и уменьшает отечность слизистой оболочки за счет стимуляции альфа-адренергических рецепторов. Симпатомиметические назальные деконгестанты, посредством активации α -адренергических рецепторов усиливают высвобождение норадреналина в адренергических окончаниях, вызывают быстрое облегчение при симптомах обструкции благодаря сосудосуживающему воздействию на емкостные кровеносные сосуды, которыми изобилует слизистая оболочка носа и артериолы и артериовенозные анастомозы [4].

В действительности в этих сосудах, являющихся мишенями для сосудосуживающих веществ, механизм действия которых представляет собой функциональный антагонизм, расположены α -1- и α -2-рецепторы. Симпатомиметические амины являются агонистами, селективными в отношении α -1-рецепторов, и, следовательно, их активность направлена главным образом на емкостные сосуды. Производные имидазолина являются агонистами α -2-рецепторов и в качестве таковых, а также посредством воздействия на емкостные сосуды воздействуют также на резистивные сосуды, поскольку α -2-рецепторы присутствуют в обеих сосудистых структурах. Сужение сосудов приводит к уменьшению объема слизистой оболочки носа, благодаря чему увеличивается доступный объем носовой полости для прохождения и кондиционирования воздуха. Таким образом, сосудосуживающие средства широко применяются при специфических и неспецифических ринопатиях, при которых преобладает назальная обструкция, либо при риносинуситах и тугоухости в качестве средства для улучшения вентиляции околоносовых пазух и среднего уха через евстахиеву трубу. Кроме того, сосудосуживающие средства улучшают диффузию топических кортикостероидов, антигистаминных или муколитических средств, которые назначаются местно в форме назальных спреев.

Между симпатомиметическими аминами и производными имидазолина существуют существенные различия с фармакологической точки зрения, а именно начала действия и продолжительности действия.

Время начала действия препаратов, принадлежащих к двум классам, практически перекрывается и составляет в среднем 10–20 мин. Продолжительность действия,

наоборот, существенно различается: симпатомиметические амины обладают непродолжительным действием (от 20 мин до 1,5 ч), тогда как действие производных имидазолина существенно больше (2–12 ч) [5].

Сосудосуживающий эффект производных имидазола (тетризолина, ксилометазолина, нафазолина, оксиметазолина и трамазолина) продолжается дольше, чем эффект производных адреналина. Такое более продолжительное действие можно отнести на счет сосудосуживающей активности производных имидазола в отношении емкостных сосудов, приводящей к существенному уменьшению кровотока и замедленному выведению лекарственного вещества [6].

Сужение сосудов носа уменьшает кровоток, оказывая воздействие на α -2-адренергические рецепторы, приводящее к выраженному сужению артериол и локальной ишемии слизистой оболочки носа. Это «ишемическое состояние», обусловленное резким уменьшением кровоснабжения, следует обязательно учитывать, поскольку оно может вызывать локальные побочные эффекты, приводящие к серьезным изменениям трофики слизистой оболочки. Помимо незначительных побочных эффектов, включающих зуд, покалывание, раздражение, отек и сухость слизистой оболочки, о которых периодически сообщают пациенты, использующие препараты для местного применения, значительно большее значение имеют эффект рикошета и тахифилаксия, которые вызывают изменения мукоцилиарного клиренса и тяжелые изменения трофики слизистой оболочки полости носа.

Один из эффектов, который обычно развивается через несколько часов после введения препарата, представляет собой эффект «рикошета» или гиперемии, обусловленный стимуляцией β -рецепторов, которая продолжается дольше, чем стимуляция α -рецепторов. В частности, после сужения сосудов, вызванного местными деконгестантами, может развиваться расширение сосудов или рикошетная гиперемия. Если пациенту неизвестно об этом явлении, он будет стремиться вводить возрастающие дозы и вводить их чаще, для того чтобы устранить вторичную обструкцию, не зная, что она вызвана самим лекарственным средством. Со временем уменьшение чувствительности α -адренергических рецепторов приведет к тахифилаксии. Пациент будет стремиться восстановить сниженную эффективность лекарственного препарата, используя более высокие дозы при более коротких интервалах между дозами.

Тахифилаксия, свойственная многим другим лекарственным препаратам, приводит к уменьшению эффективности дозировки лекарственного препарата после многократного применения, вероятно, вследствие снижения ответа специфических рецепторов. Рикошетная отечность и тахифилаксия вызывают чрезмерное использование вазоконстрикторов. Длительное сохранение этого явления при наличии вредных привычек приводит к заметным и длительно сохраняющимся изменениям слизистой оболочки полости носа и впоследствии к лекарственному риниту.

Причиной лекарственного ринита, по-видимому, являются изменения вазомоторного тонуса, которые приводят

к усилению парасимпатической активности вследствие «усталости» α -адренергического сосудосуживающего механизма, из-за которой повышается проницаемость сосудов и возможно образование внутрисосудистого отека. Другая теория утверждает, что длительное сужение сосудов вызывает гипоксемию ткани, сопровождающуюся гиперемией и вторичной отеком и вазодилатацией [4, 7].

Согласно данным исследования, проведенного Graf P. (1999 г.), риск развития лекарственного ринита связан также с антибактериальными консервантами, растворенными в растворе спрея, например, бензалкония хлоридом, четвертичным аммониевым соединением, обладающим бактерицидным эффектом, обусловленным разрушением клеточной стенки микроорганизмов. Помимо хорошо известных антисептических свойств, обусловленных четвертичной аммониевой структурой, бензалкония хлорид также обладает антихолинергической активностью. Таким образом, это вещество вызывает повреждение слизистой оболочки носа за счет изменения мерцательного эпителия. Перед тем как это случится, активность мерцательного эпителия снижается; авторы продемонстрировали, что это происходит уже после 10-дневного непрерывного лечения с последующим усилением парасимпатической активности и проницаемости сосудов, приводящим к опуханию. В слизистой оболочке происходят ультраструктурные изменения, характеризующиеся уменьшением численности вибрирующих ресничек и метаплазией покровного эпителия, который становится кубическим. Недавно проведенные исследования с использованием электронно-микроскопических методов выявили изменения слизистой оболочки, характеризующиеся уменьшением численности реснитчатых клеток, изменением ультраструктуры вибрирующих ресничек, разрывом базального слоя и увеличением численности эндотелиальных клеток, приводящим к повышенному риску интерстициального отека. Эти явления ухудшают вентиляцию назальной и параназальной полостей и дополнительно вызывают изменения способности к мукоцилиарному клиренсу, что может привести к застою секрета или длительному сохранению медиаторов воспаления в слизистой оболочке носа, но главным образом к неспособности выведения вирусных, бактериальных и грибковых патогенов. Лекарственный ринит связан с использованием лекарственных средств, содержащих, в частности, эфедрин, тогда как для

современных сосудосуживающих средств этот эффект менее характерен и встречается реже [8, 9].

Из современных сосудосуживающих препаратов хотелось бы отметить Отривин® комплекс. В состав препарата входит ксилометазолин и ипратропия бромид. Ксилометазолин относится к группе местных сосудосуживающих средств (деконгестантов) с альфа-адреномиметическим действием, вызывает сужение кровеносных сосудов слизистой оболочки носа, устраняя, таким образом, отек и гиперемию слизистой оболочки носоглотки. Снимает заложенность, облегчая носовое дыхание при ринитах. Ипратропия бромид обладает антихолинергическим эффектом. При интраназальном применении снижает назальную секрецию, останавливая выделения из носа за счет конкурентного ингибирования холинергических рецепторов, расположенных в эпителии носовой полости. В терапевтических концентрациях не раздражает слизистую оболочку, не вызывает ее гиперемии. Препарат начинает действовать через 5–10 мин и оказывает стойкий эффект на протяжении 6–8 ч. При интраназальном применении ипратропия бромид и ксилометазолина гидрохлорид мало абсорбируются и присутствуют в плазме крови в незначительных количествах [10].

Безопасность применения назальных деконгестантов зависит в первую очередь от точного диагноза, информация о котором основывается на данных анамнеза и объективного обследования. По нашему мнению, использование веществ с коротким латентным периодом и большой продолжительностью действия и достаточная, но не чрезмерная дозировка гарантируют предотвращение местных побочных эффектов. Применение современного лекарственного средства Отривин® комплекс строго по инструкции и не более 15 дней гарантирует отсутствие развития тяжелых местных и системных осложнений.

Несмотря на то что некоторые назальные деконгестанты, особенно симпатомиметики, могут вызывать потенциально тяжелые системные нежелательные явления, широкие слои населения воспринимают их как безвредные препараты, поскольку они продаются без рецепта. Врачи и фармацевты должны проводить разъяснительные беседы и противодействовать самолечению пациентов.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Passali D, Buccellam G, Vetusch A, Bellussi L. Nasal vascularization: experiences using the microcorrosion technique in human foetuses. *Rhinology*, 1992, 30(2): 81-88. The paper is the first and, to the authors' knowledge unique article describing in details the complex nasal vascularisation.
2. Kennedy DW, Passali D, Lund V. International conference on sinus disease terminology staging therapy *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1995, 104(Suppl.): 167-183.
3. Togias A. Mechanism of nose-lung interaction. *Allergy*, 1999, 54(Suppl.57): 94-100.
4. Taveener D. Nasal decongestants for the common cold *Cochrane Database Syst. Rev.* (2000) 2: CD001953.
5. Passali D: *Terapia sintomatica*. In: *Rinopatia Vasomotoria Spedfica*. Pacini (Ed), Pisa, Italy (1999): 169-207.
6. Bellussi L, Becchini G, Marzetti A, Passali D: Comparative study of the effect of vasoconstrictive and balsamic agents in the decongestant nasal test. *Acta Otolaryngol. Ital.*, 1998, 18(6): 379-386.
7. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P: Comparison of decongestive capacity of xylo-metazoline and pseudoefedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology* (2005) 43(3): 205-209. In this article the efficacy of decongestant
8. Graf P, Enderdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch. Otolaryngol. HNS*, 1999, 125: 1128-1132.
9. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4 week use of oxymetazoline. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 1994, 56: 131-134.
10. Инструкция по применению препарата Отривин® комплекс./ Patient Information Leaflet for Otivin® complex.

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.

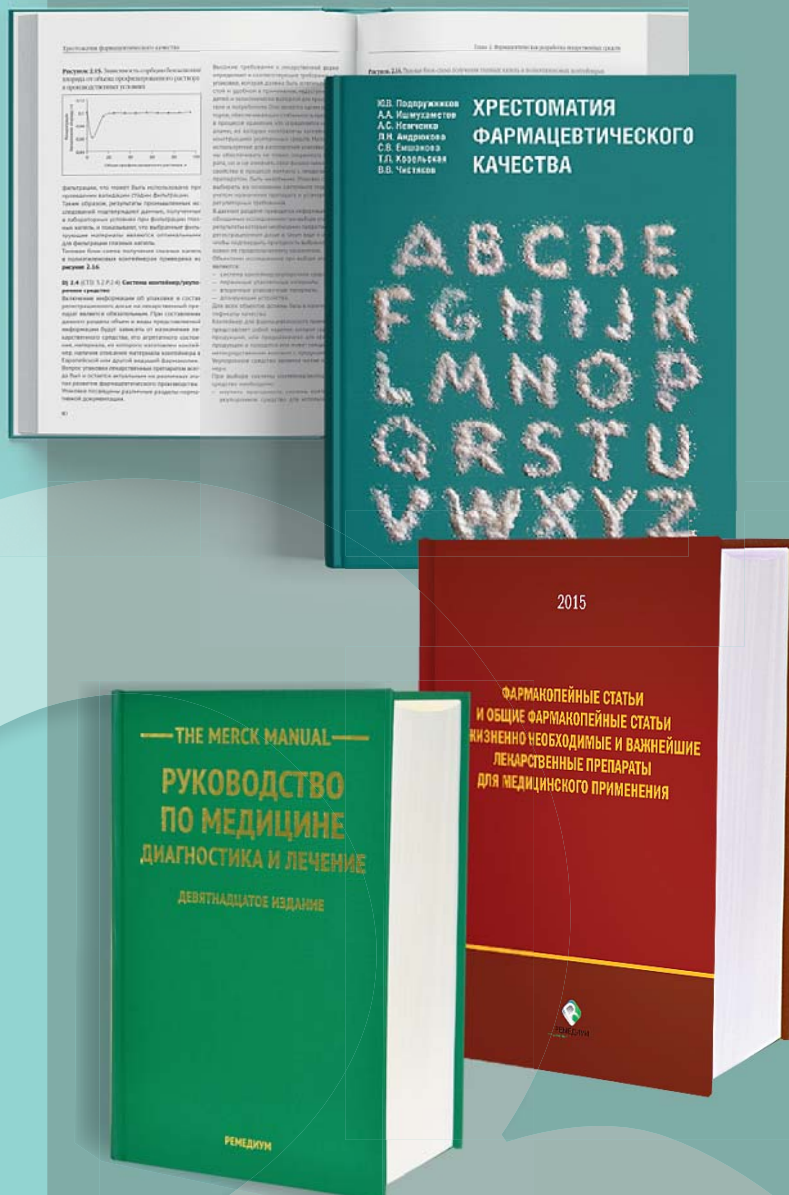
ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

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

ФИТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РИНОСИНУСИТОВ

ВСТРЕЧА ЭКСПЕРТОВ

Сегодня, когда повсеместно доступны разнообразные противомикробные препараты, фитотерапевтические методы лечения не только не сдают свои позиции, но и привлекают все больший интерес как специалистов, так и пациентов. В рамках XVI Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность (фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии)» прошел симпозиум, на котором ведущие оториноларингологи обсудили применение фитопрепаратов для лечения риносинуситов с точки зрения доказательной медицины.

PHYTOTHERAPY IN THE TREATMENT OF RHINOSINUSITIS. MEETING OF EXPERTS

Today, when a wide variety of antimicrobials are widely available, phytotherapeutic methods of treatment do not only hold their positions, but also attract the increasing interest of both specialists and patients, a symposium was held within the framework of the 16th Moscow scientific-practical conference «Otorhinolaryngology: Traditions And Contemporaneity (Pharmacological and Physical Methods of Treatment in Otorhinolaryngology)». The leading otorhinolaryngologists discussed the use of phytopreparations for the treatment of rhinosinusitis in the context of evidence-based medicine.

Особенности патогенетической терапии риносинуситов рассмотрел в своем докладе д.м.н., профессор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова **Александр Владимирович Гуров**.



Александр Гуров

Любой патологический процесс бактериального или вирусного характера на поверхности слизистых оболочек носа ассоциируется с повреждением структуры мерцательного эпителия. Для нормального носового дыхания необходимо поддержание хрупкого баланса между объемом поступающего воздуха и объемом вырабатываемой мерцательным эпителием слизи. Минимальные изменения в этой системе мгновенно приводят к развитию патологической симптоматики. Важнейшим защитным механизмом дыхательных путей являются мукоцилиарный клиренс и мукоцилиарный транспорт, которые обеспечиваются координированным движением ресничек цилиарного эпителия и свойствами слизистого секрета, представленного вязкими текучими мукополисахаридами. Свойства слизи меняются в зависимости от места ее продукции и нахождения. Так, вязкость этой субстанции кардинальным образом отличается в верхних и нижних отделах дыхательных путей, что связано с физиологическими функциями слизистой оболочки. Нормальное функционирование слизистой и мерцательного эпителия возможно только в условиях адекватных показателей мукоцилиарного транспорта и клиренса, в свою очередь зависящих от скорости движения секрета по слизистой оболочке и частоты биения ресничек. Именно эти физические характеристики определяют физиологию слизистой полости носа и параназальных синусов и во многом определяют возможность развития гнойно-воспалительного процесса.

Начальный фактор любого инфекционного воспаления – это адгезия и колонизация микроорганизмов, кото-

рые возможны только в случае запущенного лиганд-рецепторного механизма взаимодействия рецепторов слизистой и лигандов микроорганизмов. Реализация этого механизма, в свою очередь, возможна только в том случае, если микроорганизмы не смываются с поверхности слизистой оболочки. В связи с этим все попытки профилактики воспалительных заболеваний полости носа связаны с применением препаратов, которые активируют мукоцилиарный транспорт.

При разговоре о синусите следует обратиться к классификации EPOS-2012. В этой классификации заключено поэтапное описание патологического процесса на поверхности слизистой оболочки с микробиологической точки зрения (рис. 1). На первоначальном этапе преобладает вирусное воздействие, затем развиваются поствирусные изменения в виде прямых или опосредованных цитопатических эффектов вирусов в структуре самого эпителия и морфофункциональная дисфункция эпителия с каскадом различных реакций. Позднее происходит первичное бактериальное суперинфицирование и вторич-

Рисунок 1. Классификация риносинусита (EPOS 2012)

- 1. Острый вирусный риносинусит** (простуда, насморк) – длительность симптомов менее 10 дней
- 2. Острый поствирусный риносинусит** – небольшое ухудшение симптомов после 5 дней или сохранение симптомов после 10 дней заболевания
- 3. Острый бактериальный риносинусит** – как минимум 3 симптома из:
 - бесцветные выделения из носа (преимущественно с одной стороны) и гнойный секрет в полости носа
 - сильная локальная боль (преимущественно односторонняя)
 - лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$)
 - повышенные уровни СОЗ/С-реактивного белка
 - «Удвоение болезненности» (т.е. резкое ухудшение после более легкого течения заболевания)
- 4. Хронический риносинусит** – длительность ≥ 12 недель

ное бактериальное суперинфицирование, которое связано с постепенной сменой количественного и качественного состава микрофлоры и изменением клинической картины этих заболеваний.

Препараты Миртола обладают комплексным действием, но основное значение имеет их секретолитическая активность. Выраженный эффект определяется не только прямым секретолитическим действием компонентов препарата, но и секретомоторной и муколитической активностью

Существенный клинический акцент, отраженный в данной классификации, появившийся и в наших федеральных рекомендациях, – критерий разграничения острого и хронического синусита – срок в 12 недель. До этого срока – острое воспаление, после – хроническое. Причем это касается и взрослой, и детской практики. Несмотря на возрастные изменения цитоархитектоники полости носа, очевидные изменения в структуре слизистого секрета слизистой оболочки, безусловную разницу между иммунным статусом ребенка и взрослого человека, цифра «12 недель» встречается в клинических рекомендациях повсеместно: и во взрослой, и в детской практике. С точки зрения клинической микробиологии эти 12 недель – абсолютно неоднородный период. Если в начале процесса царствуют грамположительные бактерии, и в первую очередь, конечно, пневмококк, то потом спектр микроорганизмов начинает постепенно меняться в грамотрицательную сторону. Появляются гемофильные, а также парагемофильные микроорганизмы, которые ответственны за изменение структуры эпителия за счет наличия факторов патогенности, и в первую очередь действия эндотоксина, который обладает прямым цилиотоксическим действием. Таким образом, во вторые шесть недель острого периода слизистая оболочка уже готовится к хроническим изменениям. Поэтому лечение заболевания в первые 6 недель острого воспаления и во вторые 6 недель должно отличаться.

В отношении вирусов – основного этиологического фактора острого риносинусита в настоящее время много споров и вопросов. С одной стороны, хорошо известные вирусы не теряют своего значения. С другой стороны, за последние 10 лет появились новые, неизвестные ранее вирусы. Например, бокавирусная инфекция, которая имеет особое значение для детской практики. При этом часто происходит развитие параназальных синуситов и средних отитов с бактериальным суперинфицированием и осложненным течением. Парагриппозный вирус 4-го серотипа, о котором тоже раньше не было известно. Человеческий коронавирус и синдром SARS, получившие большое значение в клинической практике применительно не только к верхним, но и к нижним дыхательным путям. Вызов XXI в. – это различные разновидности гриппозных вирусов. Вирусы, которые теоретически можно встретить, имеют широчайшее многообразие по своим биологическим свойствам. Их этапы репродукции имеют

существенные отличия, и, соответственно, те цитопатические эффекты, которые развиваются в структуре слизистой оболочки, тоже отличаются.

Наблюдается четкая взаимосвязь между первичным присутствием конкретного респираторного вируса и дальнейшим характером бактериального суперинфицирования. Чаще всего речь идет о пневмококке и гемофильной палочке, причем пневмококки появляются сначала, а в дальнейшем преобладают грамотрицательные микроорганизмы. Существует очень красивая интересная концепция, которая говорит о том, что респираторные вирусы являются «пастухами» бактериальных микроорганизмов, особенно пневмококков. Концепция появления бактерий на слизистой оболочке определяется изменениями нормальной биопленки под действием первичного вируса с последующим развитием респираторного марша: первично грам⁺, дальше грам⁻ и потом уже ассоциация микроорганизмов. Видимые изменения на слизистой оболочке, такие клинические симптомы патологии полости носа и параназальных синусов, как отек, сужение просвета носовых ходов, затруднение носового дыхания, – это эффекты персистенции вирусных и бактериальных патогенов.

Еще один важный фактор патогенеза – изменение в условиях цитопатических эффектов действия вируса соотношения числа реснитчатых и бокаловидных клеток в сторону преобладания бокаловидных клеток, продуцирующих вязкий текучий секрет на поверхности слизистой оболочки, являющийся питательным субстратом для роста и развития микроорганизмов. Именно с этим связано первичное бактериальное суперинфицирование.

Таким образом, мы имеем большое количество факторов, обуславливающих первичную адгезию микроорганизмов в структуре эпителия. Поэтому столь необходимо применение секретолитических препаратов, которые активируют мукоцилиарный трансфер и клиренс, позволяющий смыть микроорганизмы с поверхности слизистой оболочки.

В последней фазе первичного бактериального суперинфицирования в ассоциации микроорганизмов ключевую роль играют гемофильные и парагемофильные патогены. Именно они обладают прямым цилиотоксическим эффектом в отношении ресничек мерцательного эпителия и вызывают рецидивирующий, хронический характер течения. В этих случаях препараты-секретолитики, которые активируют физиологические процессы, приводят к восстановлению нормальной физиологии слизистой, являются средствами базисной терапии.

Это положение подтверждается международными рекомендациями, в которых в качестве препаратов базисной терапии с доказанной эффективностью включены препараты Миртола (рис. 2). В московских методических рекомендациях по фармакотерапии гнойно-воспалительной патологии верхних дыхательных путей секретолитикам, в частности препаратам ГелоМиртол®форте и ГелоМиртол®, отводится большое значение. Это объясняется универсальным действием активного компонента – Миртола.

Препараты Миртола обладают комплексным действием, но основное значение имеет их секретолитическая активность. Выраженный секретолитический эффект

определяется не только прямым секретолитическим действием компонентов препарата, но и секретомоторной и муколитической активностью. Прямое секретолитическое действие реализуется благодаря стимуляции деятельности бокаловидных клеток, муколитическая активность связана с разрывом дисульфидных связей, основного компонента секрета слизистой. Секретомоторная активность возникает за счет активации симпатомиметических эффектов в структуре слизистой оболочки и обуславливает движение самого этого секрета по поверхности эпителия. В результате препарат демонстрирует ярко выраженное комплексное действие. Кроме того, Миртол обладает прямым противовоспалительным действием. Он ингибирует синтез провоспалительных цитокинов непосредственно в очаге поражения. Активное вещество препарата оказывает также бактериостатическое действие

в отношении практически всех бактерий – ключевых респираторных патогенов, за исключением *P. aeruginosa*. Стоит особо отметить, что включению Миртола во все рекомендации предшествовало большое количество доказательных исследований.

Фитопрепараты, в силу своей клинической фармакологии, никогда не дают моментальной эффективности. Поэтому при назначении этих препаратов пациентам необходимо объяснять, что для развития эффекта кумуляции, который в последующем обусловит определенный регресс клинической симптоматики, требуется определенное время. Поэтому у взрослых и детей с 10 лет предпочтителен выбор формы препарата ГелоМиртол® форте, позволяющей обеспечить стойкую постоянную концентрацию препарата в макроорганизме, благодаря которой можно будет достичь выраженного терапевтического эффекта.

Рисунок 2. Миртол стандартизированный включен в европейские рекомендации по лечению риносинуситов и полипов носа EPOS 2012

Уровень доказательности и степень рекомендаций по лечению острого риносинусита у взрослых

Терапия	Уровень доказательности	Степень рекомендаций	Значимость
Антибиотик	Ia	A	Да, при остром бактериальном риносинусите (ОБРС)
Топические стероиды	Ia	A	Да, в основном при поствирусном ОРС
Добавление топических стероидов к антибиотикам	Ia	A	Да, при ОБРС
Добавление пероральных стероидов к антибиотикам	Ia	A	Да, при ОБРС
Орошение раствором хлорида натрия	Ia	A	Да
Антигистаминный препарат + деконгестант	Ia	A	Да, при вирусном ОРС
Ипратропия бромид	Ia	A	При вирусном ОРС
Пробиотики	Ia	A	Для предупреждения вирусного ОРС
Цинк	Ia	C	Нет
Витамин С	Ia	C	Нет
Эхинацея	Ia	C	Нет
Фитопрепараты (Пеларгония сидовидная, Миртол)	Ib	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Аспирин/ НПВС	Ib	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Ацетаминофен (парацетамол)	Ib	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Добавление пероральных антигистаминных препаратов у пациентов с аллергией	1b (1 исследование)	B	Нет
Паровые ингаляции	Ia(-)	A(-)	Нет
Кромогликат	Ib(-)	A(-)	Нет
Деконгестанты	Нет данных по монотерапии	D	Нет
Муколитики	Нет данных	D	Нет

Ia(-) – уровень доказательности, что лечение неэффективно

Ib(-) – доказательство отрицательного результата

A(-) – степень рекомендации A, что не нужно использовать

Нельзя забывать о таком важном аспекте, как коморбидный фон пациентов. Учитывая профиль безопасности препарата, применение у беременных официально разрешено во втором и третьем триместре. Препарат разрешен и пациентам с сахарным диабетом. Есть и возможность длительного комбинирования этого препарата с другими фармакологическими средствами.



Елена Карпова

Во встрече экспертов также приняла участие **Елена Петровна Карпова**, заведующая кафедрой детской оториноларингологии Российской медицинской академии постдипломного образования. В своем выступлении профессор остановилась на возможностях фитотерапии при риносинуситах у детей и в

первую очередь обратилась к рассмотрению клинических рекомендаций, созданных с учетом современной доказательной базы.

В последних клинических рекомендациях предложена классификация ринита у детей на инфекционный, неинфекционный и неаллергический и аллергический, последний включает интермиттирующую и персистирующую, сезонную и круглогодичную формы. Но наиболее часто встречается смешанная форма. Именно эта группа требует особого внимания при диагностике и назначении адекватной терапии. В последних клинических рекомендациях подчеркнуто, что необходим контроль за симптомами риносинусита. При этом необходимо ориентироваться не только на симптоматику субъективную и объективную, но и на качество жизни ребенка и его родителей.

Необходимо отметить, что в международных клинических рекомендациях EPOS-2012 дано четкое определение острого риносинусита у взрослых и у детей. Подчеркнуто, что для детей ведущим симптомом является кашель, в отличие от взрослых.

Отдельный вопрос представляет хронический риносинусит. В настоящее время считают, что хронический риносинусит – это синдром с соответствующим симптомокомплексом, более воспалительным, чем инфекционным, трудный для понимания, в значительной мере снижающий качество жизни, который может протекать бессимптомно.

Также надо помнить, что существуют классификации риносинусита по тяжести течения процесса и по локализации. Так, у детей надо помнить о развитии пазух с возрастом. Только с учетом всех факторов следует формировать подход к лечению.

Разовьется или нет воспаление в полости носа зависит от состоятельности защитных систем, с одной стороны, и патогенности возбудителя – с другой. С развитием новых современных микробиологических технологий диагностики (метагеномного секвенирования) появились новые данные о микробиоме и вирусе. Доказана необхо-

димось соблюдения гомеостаза, нарушение которого и приводит к развитию воспаления. Активно исследуется микробиом околоносовых пазух, появляется все больше данных о его изменении под влиянием различных препаратов – антисептиков, антибиотиков и др.

В 2016 г. проводилось исследование с целью изучить взаимосвязь между течением острого риносинусита, результатами КТ, симптомо-анатомическими вариациями и культуральным посевом. Результаты исследования показали, что изменения слизистой оболочки, отечность, окклюзия при остром риносинусите были незначительными, симптомы в начале оставались выраженными у больных как с бактериальным, так и с небактериальным риносинуситом, а отечность слизистой оболочки и обструкция не являются этиологическим фактором развития бактериального риносинусита (Autio T.J., Koskenkorva T., Närkiö M., Leino T.K., Koivunen P. & Alho O.P. Imaging follow-up study of acute rhinosinusitis. The Laryngoscope, 2016, 126(9): 1965-1970.). Следовательно, происходит пересмотр наших представлений.

Диагностика, которая сходным образом прописана во всех документах, должна, помимо сбора анамнеза, включать клинический осмотр, в т. ч. эндоскопию полости носа и околоносовых пазух. В наши задачи входит обучение этому педиатров. Рентгенологическое исследование у детей не рекомендовано в международных клинических рекомендациях. По строгим показаниям при необходимости рекомендовано проведение КТ и МРТ. В отношении микробиологических исследований нужно понимать, что мазок из носа неинформативен и из околоносовых пазух должен производиться по четким показаниям: при отсутствии эффекта терапии, осложненном течении, иммунодефицитных состояниях.

Постмаркетинговое исследование препаратов Миртола с участием 511 детей, 91 педиатра и врачей общей практики зафиксировало значительный регресс основных симптомов риносинусита

В клинических рекомендациях даны четкие указания по эмпирической антибиотикотерапии – когда ее назначать, кому и как. Но остается много вопросов в детской практике, которые озвучены в международных рекомендательных документах. В настоящее время проведенные клинические исследования доказали, что даже в случаях вынужденного назначения антибактериальных препаратов страдает микробиота, начинаются гастроэнтерологические проблемы, может развиваться метаболический синдром и т.д. Поэтому мы все чаще возвращаемся к природной терапии и говорим о фитопрепаратах. Так, препараты Миртола в настоящее время имеют высокий уровень доказательности на основе 27 клинических исследований с большим числом пациентов. Все это представляет серьезную базу, на которую можно смело полагаться. Помимо клинической эффективности, доказана и безопасность применения Миртола, что особенно важно в педиатрической практике. Постмаркетинговое исследо-

вание препаратов Миртола с участием 511 детей, 91 педиатра и врачей общей практики зафиксировало значительный регресс основных симптомов риносинусита (Sengespeik H.C., Zimmermann T. & Peiske C. Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic respiratory infections in children. A multicenter post-marketing surveillance study. *Arzneimittel-Forschung*, 1998, 48(10): 990-994). Препараты Миртола также позволяют снизить дозу или вовсе отменить деконгестанты. Стоит упомянуть и об удобстве применения препаратов и, соответственно, о соблюдении пациентами предписаний врача.

Нами препарат ГелоМиртол® исследован у 60 детей с подтвержденным диагнозом острого риносинусита (Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Емельянова М.П. Возможности Миртола стандартизированного в терапии острого риносинусита у детей. *Вестник оториноларингологии* 81.1, 2016: 47-50). Дополнительно пациенты использовали деконгестанты. Оценивались эффективность, уменьшение дозы деконгестантов, удобство применения и развитие осложнений. Пациенты были разделены на 2 группы. Первая получила традиционную терапию, включающую и деконгестанты в течение 7 дней, вторая группа дополнительно получала ГелоМиртол®. В группе ГелоМиртол® динамика носового дыхания продемонстрировала достоверно лучшие показатели. Также во второй группе было зафиксировано более выраженное снижение выделений из носа и интенсивности кашля. В группе ГелоМиртол® удалось сократить сроки и дозы применяемых деконгестантов. Полученные данные позволили рекомендовать препарат Геломиртол® для применения в практике ЛОР-врача и педиатра как высококлинический, эффективный и безопасный.

Со своей точкой зрения на сложную проблему острого риносинусита поделился д.м.н. **Андрей Борисович Туровский**, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского



Андрей Туровский

О сложности проблемы риносинусита свидетельствует большое количество различных рекомендаций, споров в специализированной литературе и на симпозиумах. И это несмотря на то, что каждый день врачи на приеме видят нескольких пациентов с острым риносинуситом. В чем же проблема? Проблема в том, что в мире существует три точки зрения на синуситы – европейская, американская и российская. Европейские рекомендации придерживаются клинического диагноза синусита. В России диагноз клинико-рентгенологический. В Европе для назначения рентгенологического исследования нужно, чтобы пациент уже болел 14 дней. Поэтому легкая форма течения в европейских рекомендациях соответствует вирусному синуситу в российском понимании. А тяжелая и среднетяжелая – это бактериальный синусит. То есть используются другие критерии. Для бактериального синусита, например, в европейских рекомендациях есть

очень четкие критерии – обязательно лихорадка и очень длительное, более 10 дней, течение синусита без какой-либо положительной симптоматики.

В российской практике редко встретишь пациента с риносинуситом, которому назначили бы менее 5 препаратов. Если мы обратимся к европейским рекомендациям, то увидим, что там обозначены, по сути, только 3 группы препаратов с доказанной эффективностью. Это антибиотики, топические стероиды и фитотерапия, которая совсем недавно вошла в список лечения синусита с доказанной эффективностью.

Американские клинические рекомендации имеют свои особенности. Почему у США своя точка зрения? США – это примерно то, что произойдет в нашей стране лет через 10–15, когда, продолжая неконтролируемо использовать антибиотики, мы придем к тому, что практически все микроорганизмы станут достаточно резистентны. Поэтому американские рекомендации предлагают проводить ирригационную терапию, но только как дополнительный метод, и настаивают на применении интраназальных глюкокортикостероидов. Антигистаминные препараты для лечения синусита вообще не рассматриваются, они не имеют доказанной эффективности. В отношении антибактериальной терапии американские рекомендации категоричны: отказ от макролидов и использование фторхинолонов в качестве средств стартовой терапии вместо амоксициллина. Резистентность предлагается преодолевать высокими дозами амоксициллина клавуланата. То есть для лечения бактериального синусита рекомендованы дозы в два раза выше, чем в нашей стране. Также обращает на себя внимание длительность терапии. У взрослых она 5–7 дней, как мы и привыкли, у детей, по мнению американских специалистов, она должна продолжаться не менее 10 дней. Показания к пункции и рентгенологическому исследованию в американских рекомендациях соответствуют европейским. Рентген – если 14 дней не помогает терапия, а пункция – если антибактериальная терапия не эффективна в течение 72 часов. С лечебной целью пункция производится только в тяжелых случаях синуситов.

В настоящее время существуют два издания европейских рекомендаций, 2007 и 2012 гг. Разница в них очевидна. Раньше антибиотики рекомендовались через 5 дней после начала синусита, сейчас только при тяжелой форме через 5 дней. При этом в рекомендациях появилась фитотерапия при вирусном и поствирусном синусите в виде Миртола как отдельного препарата с доказанной эффективностью. Препарат обладает сложным механизмом действия, улучшает реологические свойства секрета, оказывает бактериостатическое действие.

В заключение хочу привести наше собственное исследование, которое мы проводили в рамках международного исследования, результаты которого были использованы для составления клинических рекомендаций, в т. ч. и зарубежных. В исследовании приняло участие 80 пациентов с катаральным и бактериальным синуситом (Крюков А.И., Туровский А.Б., Карюк Ю.А. & Кондрашина В.В. Роль муко-регуляторов в лечении острого синусита. Медицинский

совет, 2014, 3: 10-13). Всем пациентам, как с катаральным, так с гнойным синуситом, проводили пункцию до и после лечения. Таким образом определяли, как Миртол воздействует на мукоцилиарный транспорт не только полости носа, но и самой пазухи. Миртол сравнивался с ацетилцистеином. Оценивались клинические симптомы до и после лечения. При катаральном синусите симптомы при использовании Миртола исчезали значительно и достоверно быстрее. При гнойном синусите такой достоверной разницы не отмечено. Но пациенты в целом отмечали лучшую переносимость Миртола и улучшение самочувствия, чем при приеме ацетилцистеина. Статистически мы получили подтверждение улучшения мукоцилиарного транспорта как полости носа, так и гайморовых пазух при использовании Миртола. При гнойном синусите улучшение мукоцилиарного транспорта происходило несколько медленнее. Эти данные позволили сделать следующие выводы: при катаральном синусите Миртол можно рекомендовать даже в качестве монотерапии. При бактериальном синусите, конечно, необходимо назначение антибактериальной терапии. Миртол можно назначать даже при первых симптомах острого ринита. Секретомоторное действие Миртола предупредит нарушение мукоцилиарного клиренса и улучшит дренаж пазух, бактериостатическое действие позволит избежать развития третьей стадии острого ринита и перехода в бактериальное воспаление. Таким образом, это один из препаратов, способных предупредить развитие поствирусного синусита.

Галина Николаевна Никифорова, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, подвела итоги встречи экспертов.



Галина Никифорова

Неуклонный рост воспалительной патологии респираторного тракта, и в частности ЛОР-органов, ни у кого не вызывает сомнений. Несмотря на успехи медицины, таких больных становится все больше. Увеличение заболеваемости сопровождается выраженной тенденцией к нетипичному течению заболевания на фоне аллергических, аутоиммунных процессов, опухолевых, системных заболеваний. Кроме этого, все чаще отмечается затяжное течение заболевания и переход в хроническую форму.

Воспаление в респираторном тракте развивается в результате воздействия разнообразных триггеров, чаще внешних. К ним относятся инфекционные агенты (преимущественно вирусы), поллютанты, аллергены, различные внешние повреждения, а также травматические изменения. Первой защитной функцией организма в этих случаях является увеличение продукции слизи. Гибнет часть реснитчатых клеток, и выработка большого количества жидкой слизи – это попытка заместить работу погибших клеток, чтобы смыть повреждающие факторы.

К сожалению, очень часто на этом фоне активируются бокаловидные клетки, слизистые железы, слизь становится густой и перестает выполнять свою функцию. Развивается порочный круг, который связан с отеком слизистой оболочки, с избыточным образованием слизи, с нарушением мукоцилиарного клиренса и транспорта, что облегчает адгезию бактерий, и, таким образом, формируется классический воспалительный процесс.

Проведенные клинические исследования стандартизированной формы Миртола в соответствии с требованиями доказательной медицины позволили включить препарат в схему лечения синуситов в Европейских рекомендациях – EPOS-2012

Хотя последние исследования утверждают, что остео-меатальный комплекс не играет роли в патогенезе рино-синусита, в большинстве случаев отек в области естественных соустьев и их блок отчетливо заметен. Насколько он важен в формировании синусита, разовьется синусит в его отсутствие или нет – этот вопрос пока не ясен, нужны дальнейшие исследования. Тем не менее этот блок очевиден, он приводит к нарушению дренажа пазух и застою секрета, к нарушению реологии секрета, развитию воспалительной реакции с оксидативным стрессом, изменению микроэкологии, благоприятному для патогенов, в результате может развиваться бактериальный риносинусит.

В этой ситуации врач должен обеспечить улучшение реологии секрета во избежание застоя, затем остановить каскад воспалительной реакции и в дальнейшем предотвратить присоединение и развитие бактериальной инфекции. Для этого есть несколько возможных лечебных направлений.

И переходя к обсуждению терапии, еще раз хочу напомнить о стандартизации нашей деятельности. Вероятно, через какое-то время будут введены жесткие рекомендации, любое отступление от которых будет считаться серьезным недочетом. Российские клинические рекомендации по острому синуситу опубликованы на сайте главного внештатного оториноларинголога Минздрава РФ. Эти рекомендации были созданы коллективом оториноларингологов, поэтому для них имеют приоритет. Последний пересмотр рекомендаций был осуществлен в 2016 г., с тех пор схема практически не меняется. К сожалению, в ближайшее время эффективность мукоактивной терапии не будет доказана с точки зрения позиции доказательной медицины, поскольку невозможно создать исследование, разработать дизайн, которые могли бы четко показать эффекты именно мукоактивной терапии.

К счастью, такие доказательства возможны для фитотерапии. Есть возможность с позиции доказательной медицины показать эффективность стандартизированной фитотерапии. Проведенные клинические исследования стандартизированной формы Миртола в соответствии с требованиями доказательной медицины позволили вклю-

чить препарат в схему лечения синуситов в Европейских рекомендациях – EPOS-2012.

Стандартизированная фитотерапия обладает комплексным действием. Традиционно она широко используется при патологии органов дыхания и ЛОР-органов. Основными показаниями к ее назначению являются воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, острые и хронические, а также профилактика и снижение реактивности организма в результате воздействия неблагоприятных экологических факторов.

Миртол – стандартизированный препарат, обладает комплексным воздействием. Прирост секреторизма при применении Миртола составляет 32% (Han D., Wang N. & Zhang L. The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time. American journal of rhinology & allergy, 2009, 23(6): 610-614), он улучшает реологические свойства секрета и увеличивает частоту движения ресничек эпителия. У препарата также есть противовоспалительные и бактериостатические свойства, что чрезвычайно важно для предотвращения бактериальной инфекции и колонизации.

Для исследования безопасности и эффективности Миртола проведено множество клинических исследований. В частности, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое исследование с участием 331 пациента было проведено в Германии (Federspil P., Wulkow R. & Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis – results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. Laryngo-rhino-otologie, 1997, 76(1): 23-27). В группе пациентов, которые, наряду со стандартной терапией ксилометазолином, получали ГелоМиртол® форте (300 мг х 4 р/сут), было выявлено более выраженное уменьшение основных клинических симптомов острого риносинусита, вязкость секрета существенно снизилась, наблюдалась тенденция восстановления мукоцилиарного клиренса. Благодаря этому на ранней катаральной стадии облегчалось проявление симптомов, ускорилось выздоровление, было предотвращено прогрессирование заболевания и развитие осложнений. То есть Миртол обеспечил лечебные, а также профилактические эффекты. В том же исследовании анализировали необходимость антибиотикотерапии. В группе Миртола потребность в антибиотикотерапии при дальнейшем течении заболевания была гораздо меньше, чем в группе плацебо. То же самое касалось показателей нетрудоспособности.

ГелоМиртол® форте (300 мг) показан взрослым и детям с 10 лет, ГелоМиртол® (120 мг) – с 6 лет. Схема приема при острых риносинуситах у взрослых – по 1 капсуле ГелоМиртол® форте (300 мг) 3–4 раза в день, у детей с 10 лет – по 1 капсуле ГелоМиртол® форте (300 мг) 2 раза в день, у детей с 6 лет – по 1 капсуле ГелоМиртол® (120 мг) 3–4 раза в день. Препарат принимают за 30 минут до еды, запивая достаточным количеством воды. Курс лечения зависит от выраженности симптомов. Доказана эффективность, а также безопасность препарата и у взрослых, и у детей.



Подготовила Ирина Филиппова

ГелоМиртол®



При острых и хронических синуситах

Миртол стандартизированный



- ✓ Секретолитическое, секретомоторное и муколитическое действие [1-3]
- ✓ Антиоксидантный эффект в основе противовоспалительного действия [4-5]
- ✓ Антибактериальное действие на самые частые возбудители синуситов – **Str. Pneumoniae, Haemophilus influenzae**



Информация предназначена исключительно для фармацевтических и медицинских работников

Эксклюзивный дистрибьютор: АО «Европлант», 143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, 25, +7 (495) 705-93-79

Европлант

Производитель: Г. Поль-Боскамп ГмбХ & Ко, КГ 25551 Хоэнлохштедт, Килерштрассе, 11, Германия.
Регистрационные удостоверения: П № 013662/01 от 03.04.2013, П № 012303/01 от 12.12.2008.

¹ Beuscher N, Bien E, Elister EF, Kietzmann M and Amon UE, Myrtol standardized in treatment of sinusitis and bronchitis – Pharmacodynamics and pharmacokinetics, Zeitschrift für Phytotherapie, Abstractband, Kongress der Gesellschaft für Phytotherapie 1997, Seiten 9-10. ² Lenders H et al., Suitability of various methods as pharmacodynamic models for the investigation of the efficacy of mucolytic agents on the maxillary sinus, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1996) 353 (Suppl.) R151. ³ App EM, Stellenwert der Mukusclearance für das Bronchialsystem – Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 27-53. ⁴ Grabmann J, Hippeli S, Dornisch K, Rohnert U, Beuscher N, Elstner EF, Antioxidant Properties of Essential Oils. Arzneim.-Forsch./Drug Res. (2000) 50 (I): 135-139. ⁵ Hippeli S et al., Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 1-25.

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОБИОТИКО-ТЕРАПИИ

В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании микробиоты человека как экосистемы, выполняющей функции отдельного органа в макроорганизме. Все больше появляется данных по микробиому – совокупности генов микроорганизмов, присутствующих в организме человека. Ухудшение экологии, изменение технологий производства пищевых продуктов, широкое использование антибиотиков приводят к серьезным нарушениям микробиоты человека, чаще всего в виде кишечного дисбиоза различной степени тяжести. Критерием успеха терапии дисбиоза является установление его причины и правильный выбор пробиотика, содержащего идентифицированные микроорганизмы с указанием рода, вида, штамма и их количественного состава.

Целью данной статьи является обсуждение критериев рациональной пробиотической терапии и профилактики кишечного дисбиоза и ассоциированных с ним заболеваний.

Необходимо учитывать, что лечение заболеваний, сопровождающихся дисбиозом, должно быть комплексным и включать в себя устранение причины заболевания, коррекцию питания, освобождение желудочно-кишечного тракта от патогенных возбудителей и их токсинов, а также восстановление состава и функциональной активности микробиоты. В восстановлении состава и функциональной активности микробиоты важную роль играют пробиотики. Согласно современным рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО) важным критерием эффективности пробиотических препаратов является определенное количество бактерий (КОЕ микроорганизмов), необходимое для достижения положительного эффекта.

Ключевые слова: микробиота, кишечный дисбиоз, антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики (син. эубиотики), международные рекомендации.

A.A. MASHAROVA, N.N. DANILEVSKAYA

S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital C.I. of the Moscow Department of Health

CRITERIA FOR SELECTION OF PROBIOTICS FOR EFFECTIVE THERAPY OF GUT MICROBIOTA DISORDERS

Recently, the substantial progress has been made toward understanding the human microbiota as an ecosystem that functions as a separate organ in a macro-organism. More and more data on the microbiome as the aggregate of microorganism genes that reside on or within the human body appear. Deterioration of the environment, changes in food production technologies, widespread use of antibiotics result in serious human microbiota disorders, most often in the form of gut dysbiosis of varying severity. The investigation into the causes and the correct choice of a probiotic containing the identified microorganisms with the indication of genus, species, strain and their quantitative composition is the criterion for the success of dysbiosis therapy.

The purpose of this article is to discuss the criteria for rational probiotic therapy and prevention of gut dysbiosis and associated diseases.

It should be considered that the treatment of diseases accompanied by dysbiosis should be comprehensive and include the elimination of the cause of the disease, the correction of nutrition, the elimination of pathogenic agents and their toxins in the gastrointestinal tract, as well as the restoration of the microbiota composition and functional activity. Probiotics play an important role in restoring the composition and functional activity of microbiota. According to the current guidelines of the World Gastroenterological Organization (WGO), a certain quantity of bacteria (KOE of microorganisms) that is necessary to achieve a positive effect is an important criterion for the efficacy of probiotic drugs.

Keywords: microbiota, gut dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea, probiotics (syn. eubiotics), international guidelines.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дисбиоз (дисбактериоз) – это изменение состава и количественных соотношений нормальной микрофлоры – микроорганизмов, которые заселяют человеческий организм. Терминологические споры в литературе продолжаются, считается, что наиболее точен термин «дисбиоз», т. к. состав кишечной микробиоты не ограничивается только бактериями, в нее также входят дрожжеподобные грибы, включая грибы рода *Candida*, и несколько видов энтеровирусов (ротавирус, астровирус и др.).

Возникнуть дисбиоз может в любой системе: дыхательной (дисбиоз носоглотки), пищеварительной (дисбиоз кишечника), мочеполовой (дисбиоз влагалища), дисбиоз полости рта и т. д. Дисбиоз кишечника в практике встречается и диагностируется намного чаще, чем все другие варианты вместе взятые. Потому, употребляя слова «дисбиоз», в данной статье мы будем подразумевать дисбиоз кишечника.

Причиной развития дисбиоза кишечника могут быть перенесенные кишечные инфекции, использование антибиотиков, изменение характера питания с низким коли-

чеством балластных веществ (недостаток растительной клетчатки), избыток легкоусвояемых углеводов, злоупотребление алкогольными напитками, заболевания желудочно-кишечного тракта, хирургические операции, вредные воздействия окружающей среды и т. д.

При этом клиническая картина заболевания может выглядеть самым различным образом. Но самые частые проявления при дисбиозе кишечника – это нарушения стула (поносы и запоры) и различные аллергические состояния. Кроме того, существуют компенсированные формы заболевания, когда внешние проявления заболевания отсутствуют и выявить нарушения микрофлоры можно только при помощи лабораторных методов (анализ кала на дисбактериоз). Опасностью таких форм является эффект «мины замедленного действия», поскольку применение антибиотиков у данной категории больных чревато развитием антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), не редко с развитием грозного осложнения в виде псевдомембранозного колита, являющегося в настоящее время все более растущей проблемой как стационаров, так и амбулаторного звена здравоохранения.

Как правило, псевдомембранозный колит развивается при длительной антибиотикотерапии, однако описаны случаи возникновения заболевания через две недели после отмены антибиотиков.

К тому же псевдомембранозный колит может развиваться остро, после однократного применения антибиотика, сопровождается высокой смертностью – до 30%.

МИКРОБИОТА ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время накоплено множество данных [1, 2] о том, что биологическая среда человека изменчива и представлена различными типами микроорганизмов, заселяющих все экологические ниши организма. Даже легкие и плацента, ранее считавшиеся стерильными, предполагают определенную колонизационную активность, что было показано в результате изучения микросред у здорового человека [3].

Микробиота – это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем макроорганизма, генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории [4].

Функциями микробиоты кишечника являются:

- Формирование колонизационной резистентности [5].
- Регуляция газового состава, редокс-потенциала кишечника и других полостей организма хозяина [6].
- Продукция ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, а также улучшение пищеварения и усиление перистальтики кишечника [7].
- Участие в водно-солевом, в т. ч. кальциевом, обмене [5].
- Участие в обеспечении эукариотических клеток энергией [8].
- Детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов преимущественно за счет гидролитических и восстановительных реакций [5].

■ Продукция биологически активных соединений (аминокислоты, пептиды, гормоны, жирные кислоты, витамины) [5,9].

■ Иммуногенная функция [5].

■ Морфокинетическое действие (влияние на структуру кожи, слизистой оболочки кишечника, поддержание морфологического и функционального состояния желез, эпителиальных клеток) [5].

■ Мутагенная или антимутагенная роль [5].

■ Участие в канцеролитических реакциях (способность индигенных представителей нормальной микрофлоры нейтрализовать вещества, индуцирующие канцерогенез) [10].

■ Обсуждается роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками [42].

■ Рассматривается современная модель патогенеза ожирения и ассоциированных заболеваний на фоне нарушений кишечного микробиома [44].

Важнейшей ролью нормальной микрофлоры кишечника является ее участие в создании колонизационной резистентности (сопротивляемости, устойчивости к заселению посторонней микрофлорой), которая обеспечивается рядом механизмов: в первую очередь способностью некоторых представителей нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии слизистой оболочки кишечника, образуя на ней пристеночный слой и тем самым препятствуя прикреплению патогенных и условно-патогенных возбудителей инфекционных заболеваний. Другой механизм создания колонизационной резистентности связан с синтезом микроорганизмами ряда веществ (органических кислот, перекиси водорода и других биологически активных субстанций), подавляющих рост и размножение патогенов. Также имеет значение конкуренция за источники питания между представителями нормальной микрофлоры и патогенными микроорганизмами.

Дисбиоз кишечника в практике встречается и диагностируется намного чаще, чем все другие варианты вместе взятые. Потому, употребляя слова «дисбиоз», в данной статье мы будем подразумевать дисбиоз кишечника

Состав микрофлоры и размножение ее представителей контролируются макроорганизмом с помощью следующих механизмов:

- механические – элиминация микробов секретами и т. д.;
- химические – соляная кислота желудочного сока, действие панкреатических энзимов и желчных кислот в тонкой кишке,
- иммунологические – действие бактерицидных секретов слизистых оболочек и кожи, в т. ч. подавление адгезии бактерий на слизистых оболочках секреторными антителами класса IgA.

Состав и численность кишечной микробиоты разнятся в различных отделах пищеварительного тракта. Если ранее считалось, что в организме здорового человека бактериальное содержимое тонкой кишки практически

отсутствует, поскольку микроорганизмы инактивируются энзимами пищеварительных секретов (лизоцим, протеазы, липазы, ДНКазы, РНКазы), а также агентами кишечной иммунной системы (антитела, лимфоциты и макрофаги) [11], то в настоящее время уже в желудке нередко обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*.

В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов составляет до 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами.

В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^7 – 10^8 на 1 мл – в подвздошной.

Микробиота толстой кишки является самой многочисленной, составляя 60% всей микробиоты организма, и представлена 17 семействами, 45 родами и более чем 1000 видов бактерий. Она представлена преимущественно анаэробными бактериями – общее их количество достигает огромных значений: 10^{13} – 10^{14} , что составляет почти 90% всех микроорганизмов в толстой кишке [12], благодаря которым обеспечивается колониальная резистентность биотопа.

Различные представители микробиоты распределены в толстой кишке неравномерно: бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку; лактобактерии – все отделы толстой кишки, за исключением прямой; кишечная палочка – все отделы толстой кишки; условно-патогенные штаммы – нисходящую ободочную и сигмовидную кишку; стрептококки обнаружены во всех отделах толстой кишки, но их особенно много в поперечно-ободочной и прямой кишке [13].

Кишечный дисбиоз при отсутствии коррекции может приводить к синдрому нарушенного всасывания (мальабсорбции). Под синдромом мальабсорбции понимается ряд состояний и симптомов, возникших в результате нарушенного всасывания: диарея, стеаторея, боли в животе, гиповитаминоз, похудание, астеновегетативный синдром, нарушение электролитного обмена, анемия

Бактериями, присутствующими в избытке в кишечнике здорового взрослого человека, являются кишечная палочка, бифидобактерии, лактобациллы, клостридии и бактероиды. Большая часть данных бактерий способствует «питанию хозяина»: разрушая некоторые типы волокон, образуют короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая и масляная кислоты), которые служат важными источниками энергии для энтероцитов. Другие бактерии участвуют в выработке витамина К [11]. Было отмечено, что у российского населения преобладают такие виды, как *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* и др. [14].

Помимо географических различий и разного образа жизни, на микробиоту кишечника человека влияет возраст. Микробиота младенца формируется внутриутробно. Современные методики позволили обнаружить наличие микробов в амниотической жидкости (без разрыва оболочек плодного пузыря) [15]. Отмечается, что в первые месяцы жизни микробиота неустойчива, в ней преобладают бифидобактерии, причем их количество коррелирует с количеством таковых у матери и зависит от способа кормления (грудное или искусственное вскармливание), а также способа родоразрешения.

Исследования показали, что дети, рожденные путем кесарева сечения, подвержены большему риску развития астмы и атопии, главным образом потому, что в составе их микробиоты кишечника имеет место более низкое содержание *Bacteroidetes* и низкое их видовое разнообразие. Следовательно, отсутствие разнообразия микробиоты в целом предшествует развитию аллергических проявлений [16]. Существует мнение, что эпидемический рост аллергических заболеваний за последние десятилетия совпал с прогрессивной вестернизацией и урбанизацией (улучшение гигиенических условий, маленькие семьи, диетические изменения и чрезмерное использование антибиотиков). Даже возникла гипотеза, предполагающая, что микробные воздействия в детстве имеют решающее значение для нормального иммунологического развития.

Эта гипотеза была позже названа «гипотезой кишечной микробной депривации», которая подразумевает, что наблюдаемые изменения в ранние периоды развития кишечника в течение последних десятилетий в западных странах привели к неспособности организма поддерживать необходимый уровень иммунологической толерантности. Появляются новые свидетельства того, что состав микробиоты у детей в критические периоды развития может влиять на риск развития болезни со стороны окружающей среды, включая аллергические заболевания. Примерно к 3–6 годам микрофлора кишечника стабилизируется и приобретает состав как у взрослого человека.

Кроме возраста, на состав кишечной микробиоты человека оказывают влияние: образ жизни, характер питания, физическая активность, соблюдение гигиенических норм, однако наиболее важную роль играет наличие патологических изменений в пищеварительном тракте. Так, даже функциональные расстройства кишечника при СРК, как с диареей, так и с запором, сопровождаются нарушениями микробиоты кишечника, требующими их коррекции.

Кишечный дисбиоз при отсутствии коррекции может приводить к синдрому нарушенного всасывания (мальабсорбции). Под синдромом мальабсорбции понимается ряд состояний и симптомов, возникших в результате нарушенного всасывания: диарея, стеаторея, боли в животе, гиповитаминоз, похудание, астеновегетативный синдром, нарушение электролитного обмена, анемия.

В целом накопленный опыт и исследования последних лет с применением новых технологий геномного анализа демонстрируют взаимосвязь нарушений кишеч-

ной микробиоты и патогенеза ожирения, пищевой аллергии, синдрома раздраженного кишечника. Более того, практически у 90% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями найдена корреляция изменений в системном воспалительном ответе с кишечным дисбиозом и транслокацией метаболитов грамотрицательной микробиоты [17, 18].

Пробиотики представляют собой «пищевых помощников», цель применения которых – поддержать гомеостаз микробной экосистемы кишечника для сохранения здоровья и долголетия организма хозяина

При этом прослеживается формирование порочного круга: кишечный дисбиоз повышает риск развития и/или ухудшения различных заболеваний ЖКТ, а заболевания препятствуют восстановлению нормальной микробиоты.

Безусловно, это требует комплексного подхода к терапии с обязательным учетом патогенетического и симптоматического компонентов.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА КИШЕЧНОГО ДИСБИОЗА

Если говорить о коррекции уже имеющихся дисбиотических нарушений, то начинать следует с устранения их причины. Обсуждая вопросы лечения кишечного дисбиоза, следует отметить, что коррекция состава кишечной микробиоты и ее функционального состояния вполне возможна с помощью средств, изменяющих внутреннюю среду в кишке, создающих благоприятные условия для самовосстановления микробиоценоза. С этой целью назначаются пре- и пробиотики в составе лекарственных препаратов [19].

Пробиотики представляют собой «пищевых помощников», цель применения которых – поддержать гомеостаз микробной экосистемы кишечника для сохранения здоровья и долголетия организма хозяина [20, 21]. В популяции пожилых пациентов изучалось влияние пробиотиков на состояние различных систем органов и развитие заболеваний (например, на иммунную систему, ЖКТ, заболевания нервной, сердечно-сосудистой системы, нарушения метаболизма, злокачественные образования) [22, 23].

Влияние пробиотиков на микробиоту кишечника заключается в стимуляции роста полезных анаэробных бактерий и подавлении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов за счет продукции антибактериальных компонентов, конкуренции за источники питания и рецепторы адгезии.

Пробиотики оптимизируют кишечную экосистему, воздействуя на иммунные механизмы слизистой оболочки кишечника, в т. ч. посредством стимулирования синтеза цитокинов, секреции IgA, фагоцитоза и производства веществ, оказывающих ингибирующее влияние на все факторы бактериальной агрессии. Эти механизмы способствуют подавлению воспаления и улучшению иммун-

ного ответа. Пробиотики также оказывают трофическое воздействие на слизистую оболочку кишечника путем стимулирования пролиферации нормального эпителия, который поддерживает слизистый барьер кишечника. Основные механизмы взаимодействия пробиотиков и организма человека представлены в *таблице 1* [16].

Для оказания полноценного эффекта бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать:

- устойчивостью к низкому pH желудочного сока и желчным кислотам;
- сохранять жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт; обладать адгезивностью к кишечному эпителию;
- быстро размножаться и колонизировать кишечник;
- обладать способностью к оптимальному росту в кишечнике и самоэлиминации; иметь естественное происхождение и быть безопасными при применении у человека; обладать антагонизмом к условно-патогенной и патогенной микробиоте;
- оказывать клинически подтвержденный положительный эффект на здоровье человека; оставаться стабильными при хранении [24].

Очень важно учитывать, что каждый пробиотический штамм обладает специфическими свойствами и обозначается по роду, виду, подвиду (если имеется) и буквенно-цифровому обозначению, которое идентифицирует каждый конкретный штамм. В научном сообществе существует согласованная номенклатура для микроорганизмов, например *Enterococcus faecium* SF 68, *Bifidobacterium longum* 35624.

Согласно руководящим принципам ВОЗ, производители пробиотиков должны регистрировать свои штаммы в международном депозитарии микроорганизмов, который присваивает им дополнительные обозначения. Бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными методами, а их пробиотические свойства и безопасность должны быть доказаны

Таблица 1. Механизмы взаимодействия пробиотиков и организма человека

Иммунологические эффекты
• Активация локальных макрофагов и стимуляция продукции IgA как локально, так и системно • Модулирование цитокинового ответа • Индукция толерантности к пищевым антигенам
Неиммунологические эффекты
• Участие в переваривании пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенными бактериями • Изменение местного уровня кислотности (pH) с созданием неблагоприятной среды для патогенных микроорганизмов • Продукция бактериоцинов для подавления роста патогенных бактерий • Удаление супероксидных радикалов • Стимуляция продукции эпителиальных муцинов • Повышение функции кишечного барьера • Конкуренция с патогенными микробами за рецепторы адгезии • Модификация токсинов, продуцируемых патогенными микроорганизмами

экспериментами на лабораторных животных и подтверждены клиническими испытаниями. В *таблице 2* приведено несколько примеров штаммов и присвоенных им названий [16].

Таблица 2. Номенклатура пробиотических микроорганизмов

Род	Вид	Обозначение штамма	Обозначение в международном депозитарии штаммов
Enterococcus	faecium	SF 68	DSM 15958
Bifidobacterium	longum	BB-46	DSM 15955

Использование точных названий пробиотических штаммов имеет большое значение при проведении научных исследований относительно их эффективности и представлении их результатов, т. к. позволяет связать выявляемые в исследовании преимущества с конкретными штаммами или комбинациями штаммов пробиотиков в эффективной дозе.

Результаты исследований по одним штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности других штаммов, так же как исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе, не могут служить доказательством его эффективности в меньшей дозе.

Таким образом, накоплено достаточно большое количество данных, подтверждающих, что эффекты от применения пробиотиков зависят от штамма бактерий, входящих в его состав, поэтому биологические и клинические свойства определенного штамма нельзя экстраполировать на другие микроорганизмы [22].

В качестве пробиотиков чаще всего используются виды *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (*B. Longum*), *Enterococcus faecium*, также применяются дрожжи *Saccharomyces boulardii* и некоторые виды *E. Coli*, *Bacillus* и др.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Доказательная база применения пробиотиков в гастроэнтерологии периодически пересматривается: анализируется, обобщается и представляется в виде практических рекомендаций ВГО. В феврале 2017 г. ВГО опубликовала обновленные практические рекомендации по пробиотиками и пребиотикам [16]), которые были основаны на результатах клинических исследований, с указанием уровня доказательности в соответствии с критериями Оксфордского центра медицины, основанной на доказательствах [25]

В издании приводятся сведения о клиническом применении различных пробиотиков в гастроэнтерологии. Спектр заболеваний, при которых доказано эффективное применение пробиотиков, широк и включает целую палитру заболеваний и состояний. Ниже рассмотрим положе-

ния из последних рекомендаций ВГО (2017) в части клинического применения пробиотиков [16].

Лечение и профилактика острой диареи

Тяжелая диарея приводит к обезвоживанию организма и может представлять угрозу для жизни, особенно у детей раннего возраста и людей, страдающих от недостаточности питания или имеющих ослабленный иммунитет. Пероральная регидратация не устраняет причину обезвоживания: не уменьшает частоту дефекаций и не сокращает продолжительность диареи [26]. Поэтому, помимо пероральной или внутривенной регидратации, при диарее применяют различные лечебные средства (сорбенты, антимикробные препараты), в т. ч. пробиотики [27, 28].

Доказательства эффективности некоторых пробиотических штаммов при их использовании для профилактики острой диареи как у взрослых, так и у детей представлены в одном из метаанализов, где было показано, что у детей прием пробиотиков приводил к снижению риска диареи на 57%, а у взрослых – на 26% [28].

В другом исследовании было показано сокращение продолжительности диареи в группе взрослых, получавших штамм *E. faecium* SF 68. На второй день лечения диарея присутствовала у 61% пациентов, получавших SF 68, и 96% в группе плацебо ($p < 0,01$) [29].

Наряду с этиотропной терапией клостридиальной инфекции, эффективными препаратами для профилактики и лечения ААД являются пробиотики. Имеются данные, подтверждающие повышение эффективности пробиотикотерапии при использовании в комбинации штаммов с *E. faecium* SF 68 для лечения ААД

Точкой приложения использования пробиотиков с профилактической целью является т. н. диарея путешественников. Это достаточно распространенное явление. Речь идет о клиническом синдроме, характеризующемся жидким стулом не менее 3 раз в сутки у взрослых и детей, оказавшихся в иной климатической зоне.

Внимание к этой проблеме в последнее десятилетие увеличилось вслед за ростом числа людей, совершающих туристические и деловые поездки, и увеличением случаев диареи у этой группы населения.

Сегодня с диареей путешественника борются, используя антимикробные препараты и пробиотики. Эффективным является применение пробиотиков профилактически, в течение недели перед отъездом, подготавливая микробиоту кишечника к новым климатическим условиям. Пробиотики эффективно поддерживают баланс микробиоты кишечника [30, 31].

ААД

Необходимо отметить, что без применения антибиотиков современная медицина немыслима. Однако глобально их широкое использование, к сожалению, не привело к снижению распространенности инфекционных

заболеваний в мире. При этом на повестку дня все чаще выходит проблема, связанная с их использованием, – ААД, которая, как указывалось выше, приводит к серьезным медицинским и социальным последствиям.

В настоящее время имеются убедительные доказательства эффективности пробиотиков в профилактике ААД [32].

Современное применение пробиотиков в клинической практике требует учета количества КОЕ микроорганизмов, входящих в состав препарата

Так, в работе Wunderlich P.F. с соавт. представлены результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, показавшего эффективность использования перорального приема препарата, содержащего *Enterococcus* SF 68, как для уменьшения развития диареи в период приема антибиотиков, так и в лечении острой диареи (рис.) [32]. Было показано *in vitro*, что *Enterococcus* SF 68 является антагонистом энтеропатических микроорганизмов и устойчив ко многим антибиотикам. Его прием в течение антибиотикотерапии предотвращает повреждение кишечной микрофлоры, профилируя тем самым развитие ААД.

Профилактика диареи, вызываемой инфекцией *Clostridium difficile*

Наряду с легкими идиопатическими формами, в практике врача встречаются и тяжелые формы ААД. Основной возбудитель тяжелых форм – это бактерия *Clostridium difficile*.

Инфекция *Clostridium difficile* (CD-инфекция, CD-ассоциированная диарея) является наиболее распространенной причиной диареи, связанной с применением антибиотиков.

Клинические проявления инфекций, вызванных *C. difficile*, варьируют от бессимптомного носительства до fulminантного колита. Существует несколько вариантов течения заболевания: легкая субклиническая форма, более тяжелая (сегментарный геморрагический колит) и тяжелая (псевдомембранозный колит, ПМК).

ПМК – это глубокое повреждение кишечной стенки, этиологическим фактором которого является только *Clostridium difficile* с формированием особого морфологического субстрата заболевания – псевдомембран из фибрина, напластовавшегося на некротизированные участки кишечного эпителия. Возможны такие осложнения, как перфорация кишки, перитонит, нарушение электролитного баланса, токсический мегаколон. Летальность составляет около 30% [33]. Терапия ПМК – комплексная с использованием ванкомицина и/или метронидазола на фоне симптоматической инфузионной терапии.

Диарея, вызванная *Clostridium difficile*, склонна к рецидивам. Наряду с этиотропной терапией клостридиальной инфекции, эффективными препаратами для профилактики и лечения ААД являются пробиотики. Имеются

данные, подтверждающие повышение эффективности пробиотикотерапии при использовании в комбинации штаммов с *E. faecium* SF 68 для лечения ААД [33].

Штамм *E. faecium* SF 68 изначально выделен из фекалий человека и не подвергался никаким генным модификациям [34], и его безопасность многократно подтверждалась в разных отечественных и международных исследованиях [39–42]. Рекомендован к применению в различных клинических ситуациях ВГО.

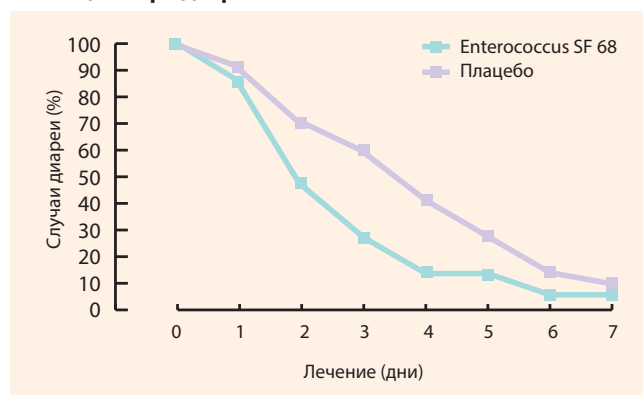
Для данного штамма определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) 12 антибиотиков, которые сравнивали с установленными EFSA (European Food Safety Authority) граничными значениями. Ни одна из МПК для *E. faecium* SF 68 не превышала установленные EFSA контрольные значения, на основании чего данный штамм *E. faecium* SF 68 считается чувствительным ко всем тестируемым антибиотикам, в частности к ванкомицину (МПК 1,0 мкг/мл на среде Мюллера – Хинтона при использовании Etest System от компании AB Biodisk, Швеция) [34].

Посредством экспериментов *in vitro* штамм *Enterococcus faecium* SF 68 продемонстрировал сниженную перекрестную генорезистентность. Так, в 10-дневном эксперименте, осуществленном в рамках European project FAIR CT97–3078, было показано, что ванкомицинорезистентность была перенесена на штамм SF 68, когда он был сокультивирован с ванкомицинорезистентным конъюгированным донорским штаммом *E. faecium* DSM13590. Более того, в том же эксперименте штамм SF 68 был способен даже вытеснять штамм *E. faecium* DSM13590, уменьшая его концентрацию до уровней ниже пределов обнаружения [35]. Именно поэтому штамм *Enterococcus faecium* SF 68 включен в рекомендации ВГО (2011) с уровнем доказательности 1b по лечению острой диареи у взрослых и по профилактике ААД [36].

Профилактика диареи при лучевой терапии

Радиационные поражения кишечника, возникающие в результате лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости и забрю-

Рисунок. Схематическое изображение результатов 7-дневного лечения *Enterococcus* SF 68 в сравнении с плацебо при диарее



шинного пространства, часто приводят к атрофии слизистой оболочки кишечника, вызывая нарушение процессов всасывания и способствуя появлению диареи. Микробиота играет важную роль в защите и восстановлении нарушенных функций кишечника. В метаанализе 2013 г. сделан вывод о том, что пробиотики могут быть полезны в профилактике и, возможно, в лечении диареи, вызванной лучевой терапией [37].

Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*

В пятом Маастрихтско-Флорентийском консенсусе (2016) по лечению инфекции *H. pylori* был сделан вывод о том, что пробиотики и пребиотики являются перспективными в снижении побочных эффектов лечения *H. pylori*.

Результаты метаанализа рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), опубликованного в 2014 г., указывают на то, что добавление пробиотиков к эрадикационной антихеликобактерной терапии может приводить к увеличению частоты успешной эрадикации и повышает эффективность лечения пациентов после неудачной ее попытки [38]. В работах отечественных авторов отмечено повышение эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* с применением пробиотиков (Бифиформ) как у детей, так и взрослых [39, 40].

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАЦИОНАЛЬНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРОБИОТИКОВ

Последние рекомендации по применению пробиотиков представлены в приложении документа «Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации – 2017». В нем приводится ряд заболеваний ЖКТ, по которым имеются данные по крайней мере одного хорошо спланированного РКИ, подтверждающие эффективность конкретного пробиотического штамма.

В данном приложении указаны показания, название пробиотиков, рекомендуемая доза, уровень доказательности и приведены ссылки на источники литературы. Также приведены дозы, которые использовались в соответствующих РКИ на основании принципов доказательной медицины с указанием уровня доказательности.

«Суперорганизм» – понятие, рассматривающее микробиоту и организм человека не только с позиции совместной слаженной работы ферментных систем, но и с позиции объединения их геномов

Согласно документу, современное применение пробиотиков в клинической практике требует учета количества КОЕ микроорганизмов, входящих в состав препарата. При этом на основе принципов доказательной медицины разработаны различные дозировки препаратов в различных клинических ситуациях.

Таким образом, критериями для использования штамма в качестве пробиотика являются следующие [37]:

- Микроорганизм должен быть полностью идентифицирован: род, вид и штамм.
- Должны отсутствовать патогенные эффекты и токсичность, микроорганизм не должен ассоциироваться с заболеванием или нести гены резистентности к антибиотикам.
- Он должен быть жизнеспособным и стабильным (по крайней мере в течение короткого времени) в желудочно-кишечном тракте и устойчивым к желчным кислотам и пищеварительным ферментам.
- Он должен прикрепляться к поверхности слизистой оболочки и сохранять функциональные свойства в кишечнике (по крайней мере в течение короткого времени).
- Он должен быть стабильным во время производственного процесса, в процессе обработки, подготовки и хранения.
- Он должен иметь достаточное количество жизнеспособных клеток.
- Он должен быть исследован *in vitro* и *in vivo*, где должна быть доказана его клиническая эффективность, в т. ч. специальные эффекты.

Указанным критериям и требованиям ВГО соответствует препарат Бифиформ, в кишечнорастворимых капсулах которого содержатся штаммы *Enterococcus faecium* (не менее 1×10^7 КОЕ) и *Bifidobacterium longum* (не менее 1×10^7 КОЕ). Данное количество микроорганизмов способно обеспечить эффекты, которые подтверждаются данными клинических исследований и зарегистрированы в инструкции по медицинскому применению. Собственный многолетний клинический опыт применения данного препарата также позволяет рекомендовать его к назначению с лечебной и профилактической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши знания о видах, биологических свойствах нормальной кишечной микробиоты, а также о ее взаимоотношениях с макроорганизмом постоянно пополняются. Соответственно, совершенствуются и пробиотические средства, уточняются и расширяются показания, разрабатываются новые стратегии их назначения. В настоящее время пробиотики с известным количеством штаммов микроорганизмов в препарате, отвечающем отечественным и мировым рекомендациям, находят широкое применение в лечении и профилактике многих заболеваний.

Современные исследования микробиоценоза отдельных органов и систем, взаимоотношений внутри экологической ниши в конкретных временных и пространственных координатах способствовали появлению такого термина, как «суперорганизм».

«Суперорганизм» – понятие, рассматривающее микробиоту и организм человека не только с позиции совместной слаженной работы ферментных систем, но и с позиции объединения их геномов.

Таким образом, прогнозируемый терапевтический и профилактический эффект пробиотических препаратов определяется сроками, степенью стабилизации и спектром восстановления индивидуальных регуляторных функций макроорганизма, включая нормализацию микробиоценоза, иммунологических реакций, процессов

электролитного обмена, окислительного фосфорилирования и регенерации поврежденных клеток [43]. С клинической точки зрения весь накопленный научный и практический опыт должен быть направлен на одно условие – повышение эффективности и безопасности современных пробиотических средств для профилактики и лечения больных с дисбиозом различной этиологии как в моно-

терапии, так и в комплексном лечении широкого спектра ассоциированных с ним заболеваний.



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

При поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации»

ЛИТЕРАТУРА

- Daniel R. The soil metagenome rich resource for the discovery of novel natural products. *Curr Opin Biotechnol*, 2004, 15(3): 199–204.
- Qin J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomics sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65. doi:10.1038/nature08821.
- Schwartz A, Rusch V. Microbiota of the Human Body Implications in Health and Disease, 2016, Advances in Experimental Medicine and Biology, (eBook). doi:10.1007/978-3-319-31248-4.
- Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 2001, 292: 1115–1118.
- Panda S, Guarner F, Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2014, 14(4): 290–299.
- Pimentel M, Mathur R, Chang C. Gas and the microbiome. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013, 15(12): 356. doi: 10.1007/s11894-013-0356-y.
- Giles K, Pluvinau B, Boraston AB. Structure of a glycoside hydrolase family 50 enzyme from a subfamily that is enriched in human gut microbiome bacteroidetes. *Proteins*, 2017, 85(1): 182–187. doi: 10.1002/prot.25189.
- Gloux K, Leclerc M, Ilizier H et al. Development of high-throughput phenotyping of metagenomic clones from the human gut microbiome for modulation of eukaryotic cell growth. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(11): 3734–3737.
- Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 177–194. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4-8.
- Wolf A, Moissl-Eichinger C, Perras A et al. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5867. doi: 10.1038/s41598-017-06361-2.
- Biagi P, Di Giulio A, Fiorilli A, Lorenzini A. Principi di nutrizione. Casa Editrice Ambrosia, 2014, p. 25.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*, 2016 Aug 19, 14(8): e1002533.
- Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с. / Zimmerman Ya.S. Unsolved and controversial problems of modern gastroenterology. Moscow: MEDpress-inform, 2013. 224 p.
- Gill SR et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006, 312: 1355–1359.
- Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д., Потехина Т.В., Харитоновна Н.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушения детского здоровья. *Вопросы современной педиатрии*, 2017, 16(1): 29–38. / Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, Potekhina TV, Kharitonova NA. Ontogenesis and dysontogenesis of gut microbiota in young children: a trigger mechanism of child health disorders. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2017, 16 (1): 29–38.
- Guarner F, Sanders ME, Eliakim R et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. February 2017.
- Binns N. Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota. ILSI Europe Concise Monographs Series. 2013. ILSI Europe, 32 p. ISBN: 9789078637394, ISSN: 2294–5490.
- Machado M, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 481.
- Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Современный взгляд на возможности коррекции кишечного микробиоценоза. *ПМЖ*, 2017, 10: 726–729. / Gasilina TV, Belmer SV. Modern view on the possibility of correction of gut microbiocenosis. *RMJ*, 2017, 10: 726–729.
- Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*, 2010, 9: 107–116.
- Toward R, Montandon S, Walton G, Gibson GR: Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. *Gut Microbes*, 2012, 3: 57–60.
- Duncan SH, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*, 2013, 75: 44–50.
- Russell WR, Duncan SH, Flint HJ. The gut microbial metabolome: modulation of cancer risk in obese individuals. *Proc Nutr Soc*, 2013, 72: 178–188.
- Sebastián Domingo JJ. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*, 2017 Jun-Jul, 40(6): 417–429.
- OCEBM Levels of Evidence. <https://www.cebm.net/2016/05/ocbm-levels-of-evidence/>
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. [European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2015, 53: 499–509.
- Gottlieb T, Heather CS. Diarrhoea in adults (acute). *BMJ Clin Evid*, 2011, 2011.
- Guarino A, Dupont C, Gorelov AV, et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: From evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharma-cother*, 2012, 13: 17–26.
- Buydens P, Debeuckelaere S. Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 1996 Sep, 31(9): 887–91.
- Аликеева Г.К., Ющук Н.Д., Сундуков А.В., Кожевникова Г.М. Диарея путешественников. <http://www.lvrach.ru/2010/10/15435052/> / Alikeeva GK, Yushchuk ND, Sundukov AV, Kozhevnikova GM. Travelers' diarrhea. <http://www.lvrach.ru/2010/10/15435052/>
- Black RE. Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev Infect Dis*, 1990, 12: S73–S79.
- Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, Lodi R, Politta G, Vonbank F, Zeltner L. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing Enterococcus SF 68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res*, 1989 Jul-Aug, 17(4): 333–8.
- Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи: место пробиотиков. *Меди-*
- цинский совет, 2017, 11: 104–106. / Osipenko MF, Bikbulatova EA, Kholin SI. Prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: the place of probiotics. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 11: 104–106.
- Информационное письмо. Chr. Hansen A.S., Statement on safety of SF-68. / Information letter. Chr. Hansen AS, Statement on safety of SF-68.
- Verholen F, Schori B, Haering G, Sanofi-Aventis (Suisse) SA, Vernier, Cerbios-Pharma SA, Barbengo/Lugano, Switzerland. *JPGN*, 2016 January, 62(1): 12.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. October, 2011.
- Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scott*, 2013 Jun, 32(3): 353–60.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111030.
- Корниенко Е.А. с соавт. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации Helicobacter pylori у детей. *Детская гастроэнтерология и нутрициология*, 2005, 13(3): 38–39. Kornienko EA, et al. Probiotics as a way to increase the effectiveness of Helicobacter pylori eradication in children. *Detskaya Gastroenterologiya i Nutritsiologiya*, 2005, 13 (3): 38–39.
- Яковенко Э.П. с соавт. Влияние пробиотика Бифидорма на эффективность лечения инфекции Helicobacter pylori. *Терапевтический архив*, 2006, 78(2): 21–26. Yakovenko EP, et al. The effect of probiotic Bifiform on the effectiveness of treatment of Helicobacter pylori infection. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2006, 78 (2): 21–26.
- Валиева С.И. с соавт. Оценка эффективности пробиотической терапии у больных тяжелым ювенильным ревматоидным артритом в условиях антибактериальной терапии. *Вопросы современной педиатрии*, 2009, 8(4): 64–70. / Valieva SI, et al. Estimation of the effectiveness of probiotic therapy in patients with severe juvenile rheumatoid arthritis in the presence of antibacterial therapy. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2009, 8 (4): 64–70.
- Ручкина И.Н. с соавт. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками. *Тер. Архив*, 2013, 2: 21–26. / Ruchkina IN, et al. The role of the small intestine microflora in the development of secondary lactase deficiency and the possibility of its treatment with probiotics. *Ter. Arkhiv*, 2013, 2: 21–26.
- Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиции научных технологий. *Фарматека*, 2016, 11: 21–33. / Bondarenko VM, Rybalchenko OV. Assessment of microbiota and probiotic strains from the standpoint of scientific technologies. *Farmateka*, 2016, 11: 21–33.
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив*, 2016, 88(9): 135–142. / Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity. Pathogenetic relationships and ways to normalize the gut microflora. *Terapevtichesky Arkhiv*, 2016, 88 (9): 135–142.

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДО И ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы и качества жизни при желчнокаменной болезни с применением математического анализа сердечного ритма на современном уровне целесообразно и необходимо.

Материалы и методы: обследовано 136 пациентов (115 женщин и 21 мужчина), из которых 70 пациентов после холецистэктомии с ЖКБ и 66 пациентов с ЖКБ. С целью оценки состояния желчевыводящей системы применялось фракционное хроматическое минутированное дуоденальное зондирование с анализом биохимического и микроскопического состава желчи. Обследование вегетативной нервной системы осуществлялось посредством исследования ритма сердца методом кардиоинтервалографии с дальнейшим математическим анализом структуры и вариационной пульсометрии.

Изменения у больных с желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии вегетативного статуса отличаются общими закономерностями – снижаются адаптационные возможности и повышается симпатическая активность вегетативной регуляции. Для больных с желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии характерно повышение литогенности желчи, которое положительно коррелирует с уровнем симпатикотонии. Вегетативная регуляция у пациентов с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии улучшается, однако высокая литогенность желчи сохраняется.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, кардиоинтервалография, вегетативная регуляция.

A.D. BAGMET, MD, Prof., A.P. RUBAN, V.N. EGOROV, PhD in medicine, T.V. TAYUTINA, PhD in medicine.

Rostov State Medical University, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

FEATURES OF AUTONOMIC REGULATION IN CHOLELITHIASIS BEFORE AND AFTER CHOLECYSTECTOMY

It is appropriate and necessary to examine the functional state of the autonomic nervous system and the quality of life in patients with cholelithiasis using the mathematical analysis of the heart rhythm at the present-day level.

Materials and methods: 136 patients (115 women and 21 men) were examined, of which 70 patients after cholecystectomy with cholelithiasis and 66 patients with cholelithiasis. Fractional chromatic minute-type duodenal intubation with an analysis of the biochemical and microscopic composition of the bile was used to assess the biliary system condition. The examination of the autonomic nervous system was carried out by determining the heart rhythm using the cardiointervalography method with further mathematical analysis of the structure and variational pulsometry.

Changes in the autonomic status in patients with cholelithiasis before and after cholecystectomy differ in general patterns: adaptive possibilities decrease and sympathetic activity of the autonomic regulation increases. An increase in the lithogenicity of bile, which positively correlates with the level of sympathicotonia, is characteristic for patients with cholelithiasis before and after cholecystectomy. The autonomic regulation in patients with cholelithiasis after cholecystectomy improves, however, the high bile lithogenicity persists.

Keywords: cholelithiasis, cholecystectomy, cardiointervalography, autonomic regulation.

Одной из важных причин камнеобразования и формирования так называемого постхолецистэктомического синдрома являются нарушения двигательной регуляции, которые ведут к различным вариантам дискоординации тонуса и двигательной функции желчевыводящих путей и сфинктера Одди с нарушением режима желчеотделения, затем возникают заболевания билиарного тракта, в том числе и желчнокаменная болезнь.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний человека, занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний, а также сахарного диабета [1–4]. За последние годы возникли новые концепции в понимании патогенеза и этиологии данного заболевания, а также изменились методологические подходы к лечению. Однако,

несмотря на это, проблема желчнокаменной болезни не утратила на сегодняшний день своей актуальности.

Наряду с указывающими на нарушения в функции желудочно-кишечного тракта симптомами, в клинической картине ЖКБ можно отметить патологические изменения со стороны вегетативной и центральной нервной систем – быстрая утомляемость, головные боли, раздражительность, дистальный гипергидроз, патологический дермографизм, а также нарушения сердечно-сосудистой системы.

Нарушения двигательной функции желчевыводящих путей, нарушения симпатической регуляции являются одной из важных причин камнеобразования и формирования постхолецистэктомического синдрома [2, 11]. Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы и качества жизни при желчнокаменной болезни с применением математического ана-

лиза сердечного ритма на современном уровне целесообразно и необходимо. Также актуальным остается прогнозирование желчнокаменной болезни с целью своевременной диагностики, лечения заболевания и профилактики развития осложнений, разработка вариантов патогенетического и симптоматического лечения желчнокаменной болезни до и после холецистэктомии в зависимости от состояния вегетативной нервной системы пациента.

Материалы и методы: обследовано 136 пациентов (115 женщин и 21 мужчина), из которых 70 пациентов после холецистэктомии (ПХЭ) с ЖКБ и 66 пациентов с ЖКБ. Продолжительность течения заболевания (от выявленных впервые в просвете желчного пузыря конкрементов) составила от 2 до 7 лет. Контрольная группа – 35 практически здоровых человек в возрасте $49 \pm 8,3$ лет.

Всем обследуемым, помимо сбора анамнеза и жалоб, были выполнены общие анализы крови и мочи, ЭКГ, биохимические анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, также проведено исследование двигательной активности желчного пузыря, для чего был изучен объем желчного пузыря после желчного завтрака и натощак.

С целью оценки состояния желчевыводящей системы применялось фракционное хромотическое минутированное дуоденальное зондирование с анализом биохимического и микроскопического состава желчи. С целью оценки коллоидной стабильности желчи вычисляли индексы литогенности: индекс Рубенса, холатохолестериновый коэффициент, индекс Thomas – Hofmann, индекс Swell.

Обследование вегетативной нервной системы осуществлялось посредством исследования ритма сердца методом кардиоинтервалографии с дальнейшим математическим анализом структуры и вариационной пульсометрии.

Результаты: у пациентов с ЖКБ регистрировались жалобы на чувство распирания, давления в правом подреберье, периодические или постоянные тупые или колющие боли в правом подреберье различной интенсивности (84,4%), иррадиировали в правую лопатку, правую ключицу, поясничную область и низ живота (71,2%); зачастую боли локализовались в правом мезогастррии, эпигастральной области (63,6%); появление болей, непосредственно связанных с погрешностями в диете, было отмечено у большого числа пациентов (77,2%).

Желчнокаменная болезнь представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний человека, занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний, а также сахарного диабета

У пациентов группы ПХЭ также значительно реже отмечались тупые, ноющие боли в правом подреберье (61,4%), чаще носили кратковременный характер (10,0%), были связаны с приемом жирных, острых, холодных блюд (40,0%), боли в животе другой локализации встречались чаще (55,7%).

Вместе с жалобами со стороны ЖКТ больные предъявляли ряд жалоб астеновегетативного характера: приступы сердцебиения (68,1–71,4%), утомляемость (60,6–47,1%), нестабильность артериального давления (25,7–18,5%), плохой сон (43,9–48,5%), головокружения (68,1–58,5%), потливость (71,2–72,8%), головные боли (54,6–55,7%).

Больные группы ЖКБ, в соответствии с данными дуоденального зондирования, были разделены на 3 подгруппы – 1а, 1в, 1с, соответственно, согласно функциональному состоянию сфинктерного аппарата.

Нарушения двигательной функции желчевыводящих путей, нарушения симпатической регуляции являются одной из важных причин камнеобразования и формирования постхолецистэктомического синдрома

В подгруппу 1а были включены 24 пациента, для которых рефрактерный период был длиннее контроля более чем в 2 раза, что свидетельствует о спазме сфинктера Одди, подгруппа 1в – это рефрактерный период, был менее 1,5–2 мин что говорит о гипотонии сфинктера Одди; рефрактерный период не отличался от контроля у 3 пациентов (9,1%), которые составили 1с подгруппу. Объем четвертой порции (пузырной порции) во всех подгруппах при этом был достоверно меньше – $38,4 \pm 1,93$ мл ($p < 0,01$), а время выделения пузырной желчи существенно продолжительнее – $72,6 \pm 5,15$ мин, что свидетельствует о гипокинезии желчного пузыря; минутное напряжение во всех трех подгруппах пузырной желчи составило $0,53 \pm 4,2$ мл/мин, что достоверно ниже в отличие от контрольной группы ($p < 0,001$). Оценка V этапа желчеотделения в основном ориентирована на показатель напряжения секреции. Данный показатель в среднем по подгруппам не отличался достоверно от группы контроля. Также проводилось дуоденальное зондирование группы ПХЭ, однако, учитывая хаотичное поступление в двенадцатиперстную кишку желчи у данных пациентов, нами не были зафиксированы временные параметры желчевыделения, а проведен только лабораторный анализ полученной желчи.

Всем обследуемым была проведена ультразвуковая диагностика для подтверждения и уточнения характера поражения желчевыводящей системы. У пациентов группы ЖКБ толщина стенки желчного пузыря составляла $3,8 \pm 1,23$ мм, что говорит о воспалительном процессе или холестерозе стенки желчного пузыря. Определяемый для каждого больного объем желчного пузыря не отличался от контрольной группы ($24 \text{ см}^3 - 57 \text{ см}^3$). В просвете желчного пузыря у всех пациентов ЖКБ присутствовали конкременты (гиперэхогенные включения) размером 2–20 мм и более в диаметре и количеством от одного до множественных. Ширина общего желчного протока составляла $4,8 \pm 0,21$ мм, что достоверно не отличалось от контроля – $4,1 \pm 0,54$ мм. Кроме того, оценивалось состояние поджелудочной железы и печени.

Было зарегистрировано значительное отставание при динамической оценке сократимости желчного пузыря при опорожнении желчного пузыря в группе ЖКБ, на 31,1% медленнее через 40 мин чем в контрольной группе. У 12 пациентов (18,2%) сокращение желчного пузыря отставало свыше чем на 50% от контроля, что свидетельствует о выраженной гипокинезии желчного пузыря и гипотонии у этих больных. Таким образом, у пациентов группы ЖКБ были установлены достоверные трансформации сократительной функции желчного пузыря, подтверждавшие полученные при дуоденальном зондировании результаты.

У пациентов группы ПХЭ измерялся диаметр холедоха после жирного завтрака (200 мл 20% сметаны). Каждые 15 минут динамика сокращения холедоха свидетельствовала о его нормальном функционировании, ни у одного пациента не было признаков обтурации.

У всех пациентов была исследована пузырная желчь, полученная при холецистэктомии оперативным путем (желчь, эвакуированная из желчного пузыря) или в процессе дуоденального зондирования. У пациентов обеих групп при микроскопическом исследовании желчи было обнаружено наличие эпителия, лейкоцитоидов, микролитов (билирубинат кальция и т.д.). В пузырной желчи у пациентов группы ЖКБ у 37 человек (59,1%) количество лейкоцитоидов составило более 5 (в поле зрения – 7–18), эпителия в поле зрения – 5–12 клеток, билирубината кальция и кристаллов холестерина – большое количество. Признаков воспаления в печеночной желчи пациентов с ПХЭ не было (эпителий и лейкоцитоиды в пределах нормы), количество кристаллов солей также было повышено.

При исследовании биохимического состава желчи было зафиксировано, что у больных двух групп имелись значительные нарушения. В пузырной порции у всех пациентов группы ЖКБ было достоверно повышено содержание фосфолипидов и холестерина и превышало практически вдвое полученные в контрольной группе данные. При этом содержание желчных кислот также было снижено почти вдвое.

Достоверное снижение желчных кислот у пациентов группы ПХЭ, снижение билирубина и холестерина отмечалось у всех обследуемых, что свойственно после холецистэктомии для печеночной желчи. Другие показатели значительно не отличались от полученных данных контрольной группы.

Коллоидное состояние желчи подлежало оценке посредством установления индексов литогенности. Достоверно отличались от контроля все индексы литогенности в группе ЖКБ, литогенность желчи после холецистэктомии достоверно не отличалась от контроля.

С целью изучения функции вегетативной нервной системы был использован метод частотного анализа сердечного ритма (метод математического анализа сердечного ритма по Баевскому Р.М.). Все показатели были оценены в активном ортостазе (стоя) и в положении покоя (лежа).

Полученные данные говорят о том, что вегетативная регуляция у пациентов с желчнокаменной болезнью

до и после холецистэктомии имеет ряд различий. Исследования, проведенные нами, указывают на тенденцию к симпатикотонии у пациентов с желчнокаменной болезнью. Известно, что преимущественное преобладание реактивности, тонуса и обеспечения деятельности симпатического отдела вегетативной нервной системы представляет собой компенсаторное усиление адаптивных механизмов и говорит о стремлении к сохранению гомеостаза организма.

У пациентов с желчнокаменной болезнью до холецистэктомии в картине вегетативного обеспечения было установлено достоверное усиление симпатического влияния по следующим показателям в покое: мода ($p=0,01$), амплитуда моды ($p=0,001$) и при нагрузке: частота сердечных сокращений ($p=0,001$), среднее квадратическое отклонение ($p=0,001$), амплитуда моды ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Вегетативная регуляция у пациентов с желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии имеет ряд различий.

Исследования, проведенные нами, указывают на тенденцию к симпатикотонии у пациентов с желчнокаменной болезнью

При сравнении показателей частотного анализа было выявлено: результаты среднего квадратического отклонения (СКО) были недостоверно различны в положении лежа и между группами ЖКБ и ПХЭ достоверно в ортостазе ($p<0,001$), что говорит об усилении после холецистэктомии парасимпатических влияний; различия в длительности кардиоинтервалов (R-R) и математическом ожидании (МО) достоверно отличались в группе ПХЭ от ЖКБ в ортостазе ($p<0,05$) и группе контроля ($p<0,01$), были недостоверны в положении лежа; показатель амплитуды моды (АМО) в группах ЖКБ и ПХЭ достоверно отличался от контрольной группы, в положении стоя ($p<0,001$) и положении лежа ($p<0,001$), что говорит о повышении у пациентов с ЖКБ влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы, данный показатель в группе ПХЭ был достоверно ниже в покое ($p<0,001$) и при нагрузке, что свидетельствует также о снижении после холецистэктомии симпатических влияний; показатели коэффициента вариации (V) были в группе ЖКБ недостоверно ниже в положении стоя и лежа; в покое в группе ПХЭ преобладало парасимпатическое влияние ($p<0,05$), а в активном ортостазе проходила нормализация вегетативного гомеостаза, определившая достоверное различие ($p<0,001$) между данными в группе ЖКБ и в ПХЭ в сторону повышения при ЖКБ симпатического влияния; показатель вариационного размаха (ВАР) также достоверно был выше в группе ПХЭ ($p<0,05$), что говорит об усилении воздействия парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, результаты в группе ЖКБ и в положении лежа, а также в активном ортостазе достоверно отличались от результатов группы ПХЭ ($p<0,001$) и не отличались от контрольной группы, что свидетельствует о нормализа-

ции или усилении в группе ПХЭ парасимпатического влияния при нагрузке.

При спектральном анализе вариабельности сердечного ритма анализировались показатели, которые косвенно свидетельствовали о гуморальном, симпатическом и парасимпатическом воздействии на ритм. Показатели дыхательных волн (HF) были в группе ЖКБ достоверно ниже в положении лежа ($p < 0,01$), что свидетельствует о снижении парасимпатической регуляции блуждающего нерва. Показатели дыхательных волн в группе ПХЭ в ортостазе достоверно превышали ($p < 0,001$) показатели группы ЖКБ и контрольной группы, что указывает на усиление регуляции парасимпатического звена. Полученные результаты анализа волн первого порядка (LF) не различались в группе ЖКБ и контроля, были в группе ПХЭ достоверно выше по сравнению с группой ЖКБ и контролем в положении лежа ($p < 0,05$ – $p < 0,01$), а также стоя ($p < 0,001$), что свидетельствует о повышении активности барорефлекторных и вазомоторных механизмов. Полученные показатели волн второго порядка (HF) не различались также в группе ЖКБ и контроле, но были в группе ПХЭ достоверно выше по сравнению с группой ЖКБ и контролем в положении лежа ($p < 0,01$ – $0,05$), и в положении стоя достоверно выше ($p < 0,05$ – $0,001$), что характеризует нормализацию гуморальной регуляции, а также повышение активности межсистемного уровня регуляции. Данные свидетельствуют о том, что достоверное отклонение по всем уровням вегетативной регуляции наблюдается у пациентов группы ЖКБ – снижение барорефлекторных и вазорефлекторных механизмов, парасимпатической регуляции, гуморальной регуляции, что, возможно, выступает причиной нарушения координации функции желчевыводящих путей по типу снижения их моторной функции. В группе ПХЭ, наоборот, наблюдаются стабилизации гуморальной регуляции и баро- и вазорефлекторных механизмов, усиление парасимпатической регуляции, приводящие к гипертонусу и усилению моторики желчевыводящих путей.

В соответствии с показателями, приведенными выше, были установлены следующие индексы. Индекс напряжения (ИН) регуляторных систем был достоверно выше в ЖКБ-группе ($p < 0,001$) в отличие от контроля и группы ПХЭ, что свидетельствовало о смещении в сторону симпатической системы вегетативного баланса. В группе ЖКБ индекс вегетативного равновесия (ИВР) был в положении стоя и положении лежа достоверно выше контроля ($p < 0,001$), он был достоверно выше в группе ПХЭ в положении лежа ($p < 0,05$), однако достоверно различался ($p < 0,001$) в положениях стоя и лежа между ЖКБ- и ПХЭ-группами; полученные данные говорят об усилении в группе ЖКБ симпатической регуляции при нагрузке и в покое, а также некоторое усиление в группе ПХЭ симпатической регуляции и ее ослабление при нагрузке. Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) был в группе ЖКБ достоверно выше в положении стоя и положении лежа ($p < 0,001$), данный индекс в группе ПХС не отличался от контрольной группы, но достоверно отличался от группы ЖКБ ($p < 0,001$); полученные данные

свидетельствуют об избыточной централизации в группе ЖКБ управления ритмом сердца.

В обоих положениях индекс вегетативного показателя ритма (ВПР) в ЖКБ – группе был достоверно выше ($p < 0,01$ – $0,001$) в отличие от контроля и группы ПХЭ, что свидетельствует о смещении в сторону преобладания симпатического отдела вегетативного баланса, а также о стабилизации парасимпатической по сравнению с группой ЖКБ, в группе ПХЭ. В группе ПХЭ коэффициент ортопробы (КО) был достоверно ниже ($p < 0,05$), что говорило об усилении воздействия парасимпатической нервной системы, а также не отличался между результатами с контролем группы ЖКБ.

По нескольким параметрам оценивались показатели регуляции сердечного ритма. В первую очередь оценивался суммарный эффект регуляции, а классификация параметров подлежала оценке, в соответствии с данными литературы, по частоте пульса. Результаты в группе ЖКБ достоверно отличались по типу усиления симпатической регуляции в положении ортостаза ($p < 0,01$ – $0,001$), нормальная регуляция в группе ПХЭ, наоборот, резко смещалась при ортостазе в парасимпатическую сторону ($p < 0,01$ – $0,001$).

Следующий параметр, который характеризует регуляцию сердечного ритма, – это функция автоматизма. Группы с нормотопным нарушением автоматизма были выделены у пациентов обследуемых групп, не наблюдалось гетеротопного нарушения ритма. В двух группах достоверно реже встречалась нормокардия, т. е. показатель преобладания симпатической регуляции ($p < 0,001$ – $0,01$).

Достоверно чаще в группах ЖКБ и ПХЭ встречался вегетативный гомеостаз с умеренным преобладанием симпатической нервной системы ($p < 0,05$ – $0,01$). Гомеостаз при этом был сохранен в контроле достоверно чаще ($p < 0,001$).

Достоверно чаще в группах ЖКБ и ПХЭ встречался вегетативный гомеостаз с умеренным преобладанием симпатической нервной системы ($p < 0,05$ – $0,01$). Гомеостаз при этом был сохранен в контроле достоверно чаще ($p < 0,001$)

Преобладание парасимпатической нервной системы при нагрузке встречалось достоверно чаще только в группе ПХЭ ($p < 0,05$). Число пациентов с сохраненным вегетативным гомеостазом преобладало достоверно в контроле ($p < 0,01$).

Показатели устойчивости регуляции сердечного ритма делятся на четыре варианта. Во всех обследуемых группах устойчивая регуляция не отличалась в положении лежа, она была достоверно ниже в активном ортостазе в группе ПХЭ ($p < 0,05$).

В системе регуляции ритма сердца переходный процесс, выражающий преходящие явления опережающего включения различных систем регуляции (преобладание гуморального или нервного, парасимпатического или

симпатического элементов), достоверно чаще встречался при нагрузке в группе ЖКБ ($p<0,05$). Дизрегуляция с преобладанием парасимпатической нервной системы подлежала регистрации в группе ПХЭ достоверно чаще при нагрузке ($p<0,01$), в контроле и группе ЖКБ подобных данных не было.

Полученные результаты оценки активности подкорковых нервных центров были достоверно отличны в группе ПХЭ по типу умеренного усиления активности подкорковых нервных центров в покое ($p<0,01$).

В результате обработки данных общая оценка активности регуляторных систем получилась следующая: состояние функционального напряжения, которое проявлялось мобилизацией защитных механизмов, достоверно также чаще встречалось в группе ПХЭ при нагрузке и в покое ($p<0,05$); состояние оптимального или минимального напряжения систем регуляции встречалось в группе ПХЭ достоверно чаще ($p<0,05$) при нагрузке и в покое; состояние перенапряжения, для которого свойственна недостаточность защитно-приспособительных адаптационных механизмов, встречалось при нагрузке и в покое в группе ПХЭ, однако достоверно не отличалось от контроля и от ЖКБ. У обследуемых больных исходный вегетативный тонус был распределен по группам следующим образом: умеренная симпатикотония наблюдалась также у пациентов группы ЖКБ достоверно чаще ($p<0,01$); выраженная симпатикотония у пациентов группы ЖКБ наблюдалась достоверно чаще ($p<0,05$); вегетативное равновесие или эйтония встречалось достоверно чаще в ПХЭ и группе контроля ($p<0,01-0,05$); выраженная ваготония также достоверно в группе ПХЭ наблюдалась чаще ($p<0,05$), что подтверждает результаты, приведенные ранее; умеренная ваготония у пациентов группы ПХЭ достоверно чаще встречалась ($p<0,05$).

При ЖКБ наблюдается усиление симпатической регуляции и угнетение парасимпатической. Парасимпатические влияния после холецистэктомии усиливаются.

Полученные результаты исследования пациентов распределены по следующим вариантам вегетативной реактивности: нормальная вегетативная реактивность встречалась достоверно реже в группах ЖКБ и ПХЭ ($p<0,001$); асимпатикотоническая реактивность встречалась достоверно чаще в группе ПХЭ ($p<0,05$); гиперсимпатикотони-

ческая вегетативная реактивность встречалась в группе ЖКБ достоверно чаще ($p<0,01$).

Следовательно, полученные данные в целом свидетельствуют о том, что имеется четкая зависимость между выраженностью вегетативных показателей и состоянием ЖКБ до или после холецистэктомии.

В группе до холецистэктомии у пациентов с ЖКБ зафиксировано увеличение симпатических проявлений как в нагрузке, так и при покое. У данных пациентов проявляется угнетение барорефлекторных и вазомоторных механизмов, снижение парасимпатической регуляции, а также ослабление активности подкорковых нервных центров и снижение гуморальной регуляции. В этой группе также происходит усиление при нагрузочных пробах симпатических влияний. Данная вегетативная реактивность служит причиной угнетения вазомоторных и барорефлекторных механизмов желчевыводящих путей, задерживая эвакуацию желчи и расслабляя желчный пузырь. Данный механизм обуславливает соответствующую клинику этой патологии. В данном случае при этом иногда проявляются выраженные вегетативные нарушения, при наличии которых пациентам необходимы препараты, подавляющие симпатическую активность. Также у пациентов группы ПХЭ присутствует в покое некоторое усиление симпатических проявлений по сравнению с контрольной группой. Однако при нагрузочных пробах парасимпатический тонус резко усиливается. Данная реактивность предопределяет спазм сфинктера Одди и повышенное сокращение желчевыводящих путей, являясь при данной патологии причиной острых болевых приступов. Для настоящей вегетативной дистонии требуется медикаментозная коррекция с применением вегетотропных препаратов, нормализующих вегетативную реактивность.

Следовательно, исследование вегетативного обеспечения выступает одним из наиболее важных условий в прогнозировании, диагностике заболеваний желчевыводящих путей, а также выборе у пациентов с ЖКБ тактики лечения. Медикаментозная коррекция состояния ВНС должна быть рассмотрена как важнейшее условие успешной реабилитации страдающих патологией билиарного тракта пациентов. Хирургическое лечение осложнений ЖКБ приводит к нормализации парасимпатических влияний.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин В.А. Профилактика холелитиаза в практике терапевта поликлиники. Терапевтический архив, 2007, 79(1): 6-12. / Galkin VA. Prevention of cholelithiasis in the outpatient practitioner practice. Therapeutic archive, 2007, 79 (1): 6-12.
2. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.: Анахарсис, 2011. 220 с. Ilchenko AA. Diseases of the gallbladder and biliary tract. Moscow: Anakharsis, 2011. 220 p.
3. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Дичева Д.Т. Клиническое значение билиарного сладжа как предкаменной стадии желчнокаменной болезни. *Consilium Medicum*, 2013, 15(8): 44. Maev IV, Gulenchenko YuS, Dicheva DT. Clinical significance of biliary sludge as a pre-stone stage of cholelithiasis. *Consilium Medicum*, 2013, 15 (8): 44.
4. Соломенцева Т.А. Медикаментозный литолиз при желчнокаменной болезни. Действительно ли этот метод работает. *Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология*, 2015, 1. / Solomentseva TA. Medicamentous litholysis with cholelithiasis. Does this method really work? *Gastroenterologiya, Gepatologiya, Koloproktologiya*, 2015, 1.
5. Рубенс Ю.П., Юрика Э.В., Селезнев Ю.В. Индексы литогенности желчи: методы определения, клиническая доступность, информативность. *Клинич. медицина*, 1992, 70, 7/8: 39-41. Rubens YuP, Yurika EV, Seleznev YuV. Indices of bile lithogenicity: methods of determination, clinical accessibility, informativity. *Klinich. Meditsina*, 1992, 70, 7/8: 39-41.



16 октября 2018

XIII Научно-практическая конференция
**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА.
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Реклама

**Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы**

В.В. ЦУКАНОВ, д.м.н., профессор, Ю.Л. ТОНКИХ, к.м.н., А.В. ВАСЮТИН, к.м.н.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), Красноярск

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Диагностический алгоритм СРК включает тщательный анализ симптомов в соответствии с требованиями консенсуса Римские критерии IV, применение лабораторных и инструментальных методов. Терапия СРК направлена прежде всего на купирование преобладающих клинических симптомов и регламентирована современными клиническими рекомендациями. Препарат тримебутин при сравнении с плацебо демонстрирует высокую эффективность для купирования болевого синдрома и регуляции моторики у пациентов с СРК.

Ключевые слова: СРК, диагностика, лечение, тримебутин.

V.V. TSUKANOV, Yu.L. TONKIKH, A.V. VASYUTIN

Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute for Medical Problems in the North (RIMPIN), Krasnoyarsk

MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

The diagnostic algorithm of IBS includes a careful analysis of symptoms in accordance with the requirements of the Rome IV criteria consensus, the use of laboratory and instrumental methods. The IBS therapy is primarily aimed at arresting the prevailing clinical symptoms and is regulated by the modern clinical guidelines. Trimebutin demonstrates high efficacy in the management of pain syndrome and motor control in patients with IBS in comparison with placebo.

Keywords: IBS, diagnostics, treatment, Trimebutin.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) в настоящее время является одной из наиболее значимых клинических проблем. Распространенность этой патологии является очень высокой и варьирует в различных странах на уровне 10–20% [1]. Сложность ведения пациентов с СРК связана с гетерогенностью клинических проявлений, требующих дифференцированного подхода к лечению различных пациентов [2]. Это делает чрезвычайно актуальным изучение данной проблемы [3].

В настоящее время принято считать, что патогенез СРК является мультифакториальным [4]. Существуют теории, которые выдвигают на первый план нарушения желудочно-кишечной моторики, висцеральной гиперчувствительности [5], активацию иммунной системы, увеличение кишечной проницаемости [6] и биопсихосоциальные взаимодействия [7]. Предложены модели патогенеза СРК, которые выдвигают на роль первичного звена изменения в сфере центральной нервной системы (ЦНС) (рис. 1). Другой подход основан на первоначальном влиянии местных кишечных механизмов, которые обуславливают развитие патологии с последующим вовлечением в процесс ЦНС (рис. 2) [8].

Консенсус Римские критерии IV рекомендует для диагностики СРК выделять повторяющуюся абдоминальную боль, которая беспокоит пациента не реже 1 дня в неделю в течение последних трех месяцев, ассоциированную с двумя или более из следующих критериев:

- 1) связь с дефекацией,
- 2) ассоциация с изменениями частоты стула,
- 3) ассоциация с изменениями формы стула [9].

Для определения связи с изменениями формы стула консенсус Римские критерии IV рекомендует использовать Бристольскую шкалу (рис. 3).

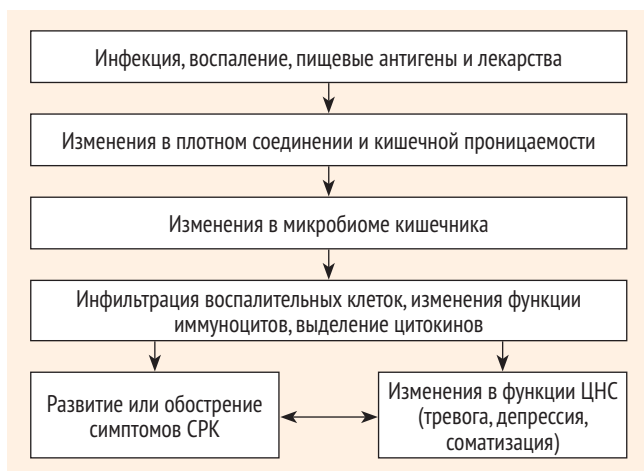
В случае сочетания болевого синдрома с формой стула, характеризующейся формами 1 и 2, диагностируют СРК с преобладанием запора. При комбинации боли с формой стула типа 6 или 7 определяется СРК с преобладанием диареи. При неустойчивом характере стула диагностируется СРК смешанного типа.

Основной задачей диагностики СРК является дифференциация с органическими заболеваниями, к числу которых относят целиакию, воспалительные заболевания

Рисунок 1. Патогенез СРК: ось «головной мозг – кишечник»



Рисунок 2. Патогенез СРК: ось «кишечник – головной мозг»



кишечника, новообразования. В первую очередь целесообразно определить наличие сигнальных признаков и симптомов, увеличивающих вероятность наличия органической патологии:

1. Возраст ≥ 50 лет, отсутствие предыдущего скрининга рака толстой кишки и наличие симптомов.
2. Недавнее изменение привычной функции кишечника.
3. Свидетельства открытого ЖКТ-кровотечения (мелена, или неизменная кровь в кале).
4. Ночные боль или стул.
5. Непреднамеренная потеря веса.
6. Семейная история колоректального рака или ВЗК.
7. Пальпируемая абдоминальная масса или лимфаденопатия.
8. Доказательства железодефицитной анемии при анализе крови.
9. Положительный тест на скрытую кровь в кале.

В настоящее время принято считать, что патогенез СРК является мультифакториальным. Существуют теории, которые выдвигают на первый план нарушения желудочно-кишечной моторики, висцеральной гиперчувствительности, активацию иммунной системы, увеличение кишечной проницаемости и биопсихосоциальные взаимодействия

Для дифференциальной диагностики предполагается использовать лабораторные и инструментальные методы обследования. Алгоритм диагностики СРК показан на рисунке 4 [10].

Терапия СРК является сложной задачей, обусловленной гетерогенностью клинических проявлений. В этой связи универсальной терапии СРК не существует. Лечение СРК должно быть направлено на ликвидацию ведущих клинических симптомов [3, 8]. Все пациенты нуждаются в образовательных мероприятиях, направленных на коррекцию образа жизни и состояния питания. В настоящее время модификации диеты у пациентов с СРК приходится

очень большое значение. Особенное внимание целесообразно уделять контролю потребления алкоголя, жира, специй, газ-продуцирующих продуктов, молочных продуктов и клетчатки [11, 12].

Консенсус Римские критерии IV выделил группы препаратов, которые желательны применять для лечения различных типов СРК (табл.) [9]. С небольшими модификациями подход Римских критериев IV поддерживается в ряде

Рисунок 3. Бристольская шкала формы стула [19]

Тип 1	Отдельно твердые комки как орехи, трудно продвигаются	
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	

Рисунок 4. Алгоритм для проведения диагностики СРК [10]



Таблица. Лечение СРК в зависимости от доминирующего симптома [9]

Абдоминальная боль	Запор	Диарея
1. Гладкомышечные спазмолитики 2. Трициклические антидепрессанты 3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 4. Активаторы хлоридных каналов 5. 5-HT₃-антагонисты	1. Диета 2. Псиллиум 3. Полиэтиленгликоль 4. 5-HT₄-агонисты 5. Активаторы хлоридных каналов 6. Агонисты гуанилатциклазы С	1. Диета 2. Антибиотики 3. Пробиотики 4. Секвестранты желчных солей 5. Опиоидные агонисты 6. 5-HT₃-антагонисты 7. Смешанные опиоидные агонисты/антагонисты

клинических обзоров [3, 8, 13]. С учетом того, что болевой синдром является кардинальным проявлением СРК, особое внимание уделяется спазмолитикам как наиболее эффективной группе препаратов для купирования боли. Большое значение для обоснования применения спазмолитиков для лечения СРК имеет Кокрейновский метаанализ, опубликованный в 2013 г. Авторы отобрали 29 исследований, включавших 2 333 пациента. Применение спазмолитиков позволило добиться улучшения в проявлении абдоминальной боли у 58% пациентов, тогда как в группе плацебо этот показатель составлял 46% ($p < 0,001$). При общей оценке симптомов (global assessment) улучшение при применении спазмолитиков было достигнуто у 57% пациентов, а при назначении плацебо – у 39% больных ($p < 0,0001$) [14].

С небольшими модификациями подход Римских критериев IV поддерживается в ряде клинических обзоров. С учетом того, что болевой синдром является кардинальным проявлением СРК, особое внимание уделяется спазмолитикам как наиболее эффективной группе препаратов для купирования боли

Одним из наиболее эффективных спазмолитиков, используемых для купирования боли при СРК, является тримебутин. Тримебутин является агонистом периферических опиоидных рецепторов μ , κ и δ . Опиоидные рецепторы входят в состав энтеральной нервной системы, которая регулирует моторику и висцеральную чувствительность желудочно-кишечного тракта. В этой связи тримебутин не только снимает боль за счет влияния на спазм, но и регулирует моторику и действует на висцеральную чувствительность кишечника (рис. 5). Кокрейновский метаанализ продемонстрировал не только эффективность спазмолитиков для лечения СРК, но также показал статистически значимый эффект назначения тримебутина при лечении абдоминальной боли у пациентов с СРК [9]. Клиническая эффективность тримебутина у пациентов с СРК подтверждена в ряде современных

исследований [15, 16]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации подчеркивают целесообразность применения тримебутина для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК, необходимость его назначения при сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК и безопасность препарата при длительном применении [17].

Кокрейновский метаанализ продемонстрировал не только эффективность спазмолитиков для лечения СРК, но также показал статистически значимый эффект назначения тримебутина при лечении абдоминальной боли у пациентов с СРК

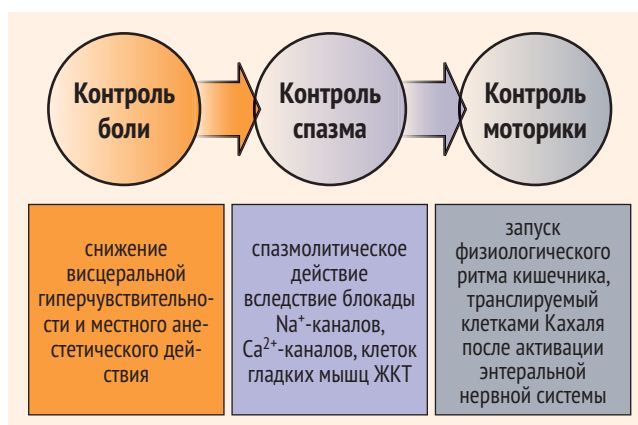
Тримебутин активно применяется в России, используется в практической медицине в Корее, Греции, Испании, Канаде, Колумбии. Официальные показания к его применению: моторные расстройства при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсические расстройства при гастродуоденальных заболеваниях, СРК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный обзор позволяет сделать заключение, что СРК является одной из наиболее актуальных и сложных клинических проблем в настоящее время. Диагностический алгоритм СРК включает тщательный анализ симптомов в соответствии с требованиями консенсуса Римские критерии IV, применение лабораторных и инструментальных методов. Терапия СРК направлена прежде всего на купирование преобладающих клинических симптомов и регламентирована современными клиническими рекомендациями. Препарат тримебутин при сравнении с плацебо демонстрирует высокую эффективность для купирования болевого синдрома и регуляции моторики у пациентов с СРК.

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

Рисунок 5. Фармакологическое действие тримебутина



ЛИТЕРАТУРА

1. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*, 2017, 66(6): 1075-1082.
2. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12144-12160.
3. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J*, 2017, 5(6): 773-788.
4. Chang JY, Talley NJ. An update on irritable bowel syndrome: from diagnosis to emerging therapies. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27(1): 72-78.
5. Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2011, 140(2): 407-411.
6. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(7): G775-G785.
7. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(2): 131-139.
8. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*, 2017, 376(26): 2566-2578.
9. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393-1407.
10. Chang FY. Irritable bowel syndrome: the evolution of multi-dimensional looking and multi-disciplinary treatments. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2499-2514.
11. Marsh A, Estlick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*, 2016, 55(3): 897-906.
12. Lacy BE. The Science, Evidence, and Practice of Dietary Interventions in Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(11): 1899-1906.
13. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE. Management of the multiple symptoms of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 112-122.
14. Ruepert L, Quarero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 10(8): CD003460.
15. Kang SH, Jeon YT, Koo JS, Koo YS, Kim KO, Kim YS et al. Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study. *Korean J Gastroenterol*, 2013, 62(5): 278-287.
16. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, Kutlu T, Cokuğraş FÇ, Erkan T. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(1): 90-93.
17. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.*, 2017, 27(5): 76-93. / Ivashkin VT, Shelygin YuA., Baranskaya EK, Belousova EA, Benishvili AG, Vasilyev SV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Hepatol. Koloproktol*, 2017, 27 (5): 76-93.



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 рынок России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

Реклама

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

www.remedium.ru

В.Ю. РУСЯЕВ¹, Д.А. ШЕПТУЛИН¹, Н.В. ШУЛЬПЕКОВА¹, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА², к.м.н.¹ Международная школа «Медицина будущего» Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

РАБЕПРАЗОЛ В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Цель обзора – дать современные представления о патогенезе и лечении наиболее распространенных заболеваний с поражением двенадцатиперстной кишки – язвенной болезни (ЯБ) и функциональной диспепсии (ФД).

Двенадцатиперстная кишка, анатомически представляющая собой начальный отдел тонкой кишки, в силу своего уникального строения и функций выделяется особо. Распространенность ЯБ во многих западных странах снижается, что обусловлено широким внедрением эффективной антихеликобактерной терапии и значительным уменьшением доли инфицированных *Helicobacter pylori*. Однако сохраняются представления о полиэтиологической природе ЯБ и продолжают изучаться дополнительные факторы риска.

ФД проявляется болью/чувством жжения в эпигастриальной области, а также такими симптомами, как чувство раннего насыщения, переполнение в эпигастриальной области после приема пищи, при отсутствии явных органических изменений органов пищеварения. Диагноз ФД основывается на Римских критериях IV. Важную роль в ее патогенезе (нарушения желудочной аккомодации, моторики и висцеральной гиперчувствительности) отводят именно двенадцатиперстной кишке. У большинства пациентов с ФД выявляются микроскопические признаки воспаления слизистой постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки – повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов, эозинофилов, а также признаки повышенной проницаемости слизистой оболочки. По всей вероятности, эти изменения провоцируются инфекцией и/или факторами питания, а также воздействием соляной кислоты. Основу лечения язвенной болезни и синдрома эпигастриальной боли составляют ингибиторы протонной помпы (при постпрандиальном дистресс-синдроме – прокинетики); антихеликобактерная терапия проводится всем пациентам с ЯБ и синдромом диспепсии, инфицированным *H. pylori*. Среди ингибиторов протонной помпы выделяется рабепразол, характеризующийся продолжительным и мощным эффектом и минимальным взаимодействием с системой цитохрома 2C19.

Заключение: в патогенезе ЯБ двенадцатиперстной кишки и ФД весьма значительную роль играет кислотная агрессия; ингибиторы протонной помпы составляют основу лечения таких пациентов как в форме монотерапии, так и в составе схем эрадикации.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

V.Yu. RUSYAEV¹, D.A. SHEPTULIN¹, N.V. SHULPEKOVA¹, Yu.O. SHULPEKOVA², PhD in medicine¹ Medicine of the Future International School of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

RABEPRAZOLE IN THE TREATMENT OF DUODENAL ULCER DISEASE AND FUNCTIONAL DYSPESIA

The review aims to provide a contemporary view of the pathogenesis and treatment of the most common duodenum diseases – duodenal ulcer disease (DUD) and functional dyspepsia (FD).

Due to its unique structure and functions, the duodenum that anatomically represents the initial section of the small intestine differentiates itself from others. The prevalence of DUD is declining in many Western countries due to the widespread introduction of effective anti-*Helicobacter* therapy and a significant decrease in the prevalence of *H. pylori* infection. However, the ideas about the poly-biological nature of DUD persists and additional risk factors continue to be studied.

DUD is manifested by pain/burning feeling in the epigastric region, as well as by symptoms such as early satiety, epigastric filling after eating in the absence of obvious organic changes in the digestive system. The diagnosis of FD is based on the Rome IV criteria. The duodenum plays an important role in its pathogenesis (disorders of gastric accommodation, motor and visceral hypersensitivity). Most patients with FD have microscopic signs of inflammation of the mucous membrane of the postbulbar part of the duodenum – an increased amount of intraepithelial lymphocytes, eosinophils, and signs of increased permeability of the mucous membrane. In all likelihood, these changes are provoked by infection and / or nutritional factors, as well as by exposure to hydrochloric acid. Proton pump inhibitors (prokinetics in postprandial distress syndrome) form the basis of treatment of peptic ulcer and epigastric pain syndrome; all patients with DUD and dyspepsia syndrome infected with *H. pylori* receive antihelicobacter therapy. Rabepazole that is characterized by a long and powerful effect and minimal interaction with the cytochrome 2C19 system stands out from the proton pump inhibitors.

Conclusion: acid aggression plays a very important role in the pathogenesis of duodenal ulcers diseases and FD; proton pump inhibitors form the basis for the treatment of such patients both in the form of monotherapy and as part of eradication regimens.

Keywords: duodenal ulcer disease, functional dyspepsia, proton pump inhibitors, rabepazole.

Двенадцатиперстная кишка, анатомически представляющая собой начальный отдел тонкой кишки, в силу своего уникального строения и функций выделяется особо. Здесь происходит нейтрализация соляной кислоты, вырабатываются гормоны – регуляторы пищеварения, активируются панкреатические ферменты и начинается всасывание пищевых компонентов. Выработка в ней холецистокинина и местные рефлекс в значительной степени регулируют аккомодацию желудка, эвакуацию его содержимого, сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди [1]. В последние годы представления о патогенезе заболеваний двенадцатиперстной кишки претерпели определенные изменения. Самые характерные заболевания этого отдела – язвенная болезнь, функциональная диспепсия, диспепсия, ассоциированная с хеликобактерной инфекцией (такая формулировка фактически вытесняет прежде применявшийся диагноз «хронического дуоденита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*»), дуоденит (ассоциированный с приемом лекарственных средств, инфекционным или паразитарным заболеванием, в рамках целиакии или болезни Крона), дивертикулы. Основное клиническое значение имеют первые три нозологии.

Язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки.

Распространенность ЯБ во многих западных странах снижается, что обусловлено широким внедрением эффективной антихеликобактерной терапии и значительным уменьшением доли инфицированных *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2]. В странах с более низким уровнем индустриального развития, где обсемененность населения *H. pylori* достигает 80–90%, распространенность ЯБ выше и составляет 8–14%. При ЯБ двенадцатиперстной инфекции *H. pylori* выявляется в 80–95% случаев. Ложноотрицательный результат тестирования может быть связан с недавним применением ингибиторов протонной помпы или антибиотиков, а также лекарственным происхождением язв; точность диагностики инфекции повышается при применении 2–3 тестов [3]. Инфекция *H. pylori* – один из важнейших факторов язвообразования. Бактерии колонизируют только эпителий желудочного типа, и в двенадцатиперстной кишке обитают в участках метаплазии эпителия по желудочному типу. Вирулентность *H. pylori* обусловлена выработкой ферментов (уреазы, фосфолипаз, протеаз) и цитотоксинов, разрушающих защитный слой слизи и оказывающих агрессивное воздействие на слизистую оболочку. Уреаза обеспечивает оптимальный для выживания *H. pylori* уровень pH, разлагая мочевины до NH_4^+ и HCO_3^- [4]. При локальном повышении pH происходит стимуляция гастринпродуцирующих G-клеток слизистой оболочки желудка, влекущая гиперсекрецию соляной кислоты. Штаммы *H. pylori*, экспрессирующие белки *cagA* и *vacA* (особенно форму *s1/ml*), существенно чаще ассоциированы с развитием ЯБ. *CagA* нарушает работу сигнальных каскадов репликации и апоптоза эпителиоцитов. *VacA* вызывает образование крупных пор в клеточной стенке и гибель эпителия. В результате нарушения баланса агрессивных и защитных факторов в

заселенных *H. pylori* островках желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке может формироваться язвенный дефект.

Несмотря на столь сильную связь между хеликобактерной инфекцией и риском развития пептической язвы, сохраняются представления о полиэтиологической природе ЯБ. ЯБ развивается у 5–10% лиц, инфицированных *H. pylori*; роль других проульцерогенных факторов продолжает изучаться [5].

Мужчины страдают ЯБ двенадцатиперстной кишки в 5 раз чаще. Есть данные, свидетельствующие о защитном действии эстрогенов, которые регулируют активность регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR) и мембранного анионного транспортера семейства 26 (Solute carrier family 26 member 6, SLC26A6), участвующих в транспорте хлоридов и бикарбонатов и нейтрализации соляной кислоты [6].

В западных странах растет доля больных, у которых обострения ЯБ и ее осложнения ассоциированы с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВП-ассоциированные язвы). Проходят фазы исследований более безопасные анальгетики, содержащие в структуре молекулярные фрагменты, высвобождающие NO и H_2S , и практически лишенные отрицательного влияния на слизистую [5].

Связь ЯБ двенадцатиперстной кишки и ее осложненного течения с измененной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вызывает интерес уже не одно десятилетие. Установлена связь риска развития язвы с повышением содержания глюкокортикоидов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и с нарушением центральной и периферической допаминергической регуляции [7, 8]. Длительное время изучается патогенетическая роль нарушений сна и продукции мелатонина, регулирующего выработку простагландинов, слизи и бикарбонатов, HCl и проявляющего свойства антиоксиданта (в особенности у женщин) [9, 10].

Вероятность развития ЯБ выше у пациентов с группой крови I (0). Продукция карбогидратных антигенов групп крови, антигена Lewis и других молекул адгезии, с которыми взаимодействует *H. pylori* и другие бактерии, контролируется генами, кодирующими структуру гликозилтрансфераз, что, по-видимому, вносит вклад в предрасположенность к ЯБ [11]. Среди других генетических факторов, предрасполагающих к развитию ЯБ двенадцатиперстной кишки, описаны полиморфизм генов матричных металлопротеиназ-1, -3, -9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-3, носительство 607C- и -251 T/A-аллелей гена провоспалительного интерлейкина-8, полиморфизм HLA (HLA-DQB1*0602, DQA1*0301), особенности строения молекул толл-подобных рецепторов-9 и -4, белка теплового шока 70-2 и некоторые другие [12–15].

Риск развития ЯБ двенадцатиперстной кишки повышают такие особенности образа жизни, как питание с недостаточным содержанием витаминов, микроэлементов, пищевых волокон, кальция, витаминов A и группы B, высоким потреблением рафинированных продуктов, не

обладающих необходимой буферной емкостью; низкая физическая активность и неполноценный сон [16, 17].

Функциональная диспепсия (ФД) проявляется болью/чувством жжения в эпигастральной области, а также такими симптомами, как чувство раннего насыщения, переполнение в эпигастральной области после приема пищи. Диагноз ФД устанавливают, если перечисленные симптомы беспокоят пациента в течение 3 последних месяцев по меньшей мере 3 дня в неделю, а общая продолжительность жалоб составляет не менее полугода и если они не связаны с органическими изменениями органов пищеварения (Римские критерии IV). Наличие эндоскопических признаков хронического гастрита, хронического дуоденита не исключает функциональную природу болезни. В зависимости от ведущих клинических проявлений выделяют две формы диспепсии – постпрандиальный дистресс-синдром (ранее обозначался как дискинетический вариант) и синдром эпигастральной боли (ранее обозначался как язвенноподобный вариант), а также смешанную форму [18]. Распространенность ФД оценивается в пределах 10–20% и более [1, 18]. Если при наличии диспепсического синдрома при отсутствии органических изменений выявляется инфекция *H. pylori* и после эрадикации наблюдается стойкое (в течение 6 месяцев – 1 года) исчезновение симптомов диспепсии, то целесообразно применять термин «диспепсия, ассоциированная с хеликобактерной инфекцией» [18]. Если же симптомы сохраняются, диагностируют истинную ФД.

Важную роль в патогенезе ФД отводят изменениям именно двенадцатиперстной кишки [19]. У большинства пациентов с ФД выявляются микроскопические признаки воспаления слизистой постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки – повышенное содержание интраэпителиальных лимфоцитов (преимущественно CD8+), эозинофилов и иногда – базофилов, а также признаки повышенной проницаемости слизистой оболочки и системной воспалительной активности [19, 20]. Развитие микроскопического воспаления может быть связано с перенесенной пищевой токсикоинфекцией [21], повторными воздействиями раздражителей, а также хеликобактерной инфекцией (в последнем случае более корректно, как уже говорилось выше, применять термин «диспепсия, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*») [22]. Среди пищевых факторов, которые могут способствовать развитию микроскопического воспаления при ФД, основная роль принадлежит повышенному потреблению жиров, ферментируемых углеводов, пшеницы и, возможно, других компонентов, выступающих в роли аллергенов, а также действию соляной кислоты [19, 23, 24]. Клинические симптомы становятся более выраженными в условиях тревоги, депрессии, на фоне повышения метаболизма в таламусе, островке, поясной извилине [25]. На фоне тревожного расстройства происходит высвобождение кортикотропин-рилизинг гормона, которое также способствует повышению кишечной проницаемости через механизм дегрануляции мастоцитов [26].

Патогенез функциональных симптомов при постпрандиальном дистресс-синдроме связывают с нарушением желудочной аккомодации и замедленным опорожнением

желудка. Тяжесть и распирание в эпигастральной области после еды отражают гиперчувствительность желудка к растяжению. Постпрандиальный дистресс-синдром чаще, чем синдром эпигастральной боли, ассоциирован с повышенным содержанием интраэпителиальных эозинофилов в двенадцатиперстной кишке и другими признаками иммунной активации слизистой оболочки. Постпрандиальный дистресс-синдром также чаще сочетается с синдромом раздраженного кишечника [27].

При синдроме эпигастральной боли ощущение боли/жжения связывают с висцеральной гиперчувствительностью к компонентам просветного содержимого: соляной кислоте, жирам, поваренной соли, некоторым компонентам специй (капсаицину красного перца, эфирным соединениям корицы, чеснока, лука и др.), глютену, олиго-, ди- и моносахаридам, а также температурным воздействиям. Симптомы могут усугубляться при употреблении шоколада, кофе, газированных напитков, майонеза, орехов, цитрусовых [28]. В основе такой сенситизации лежит повышение возбудимости ваниллоидных рецепторов (transient receptor potential vanilloid, TRPV), которые реагируют на данные раздражители [29, 30]. При синдроме эпигастральной боли меньше выражена ассоциация с нарушениями моторики и выше частота сочетания с болевыми синдромами, в происхождении которых важную роль играют стрессы и генетическая предрасположенность [31].

Риск развития ЯБ двенадцатиперстной кишки повышают такие особенности образа жизни, как питание с недостаточным содержанием витаминов, микроэлементов, пищевых волокон, кальция, витаминов А и группы В, высоким потреблением рафинированных продуктов, не обладающих необходимой буферной емкостью; низкая физическая активность и неполноценный сон

Развитию ФД способствуют следующие генетические факторы: СС-вариант гена GN-β3, предположительно отвечающий за снижение чувствительности рецепторов желудка к прокинетическим стимулам; Т-аллель нейрональной NO-синтазы; полиморфизм гена TRPV1, отвечающего за чувствительность к pH; полиморфизм генов тетродоксин-резистентных Na⁺-каналов, влияющих на ноцицепцию [32–34].

Синдром эпигастральной боли чаще сочетается с неэрозивной рефлюксной болезнью; при этом варианте ФД эффект терапии ингибиторами протонной помпы более четко выражен [35].

ПРАВИЛА ТЕСТИРОВАНИЯ НА ХЕЛИКОБАКТЕРНУЮ ИНФЕКЦИЮ

V Маастрихтский консенсус (Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus report) содержит следующие рекомендации по диагностике *H. pylori* [36]:

■ наиболее хорошо изучена информативность уреазно-го дыхательного теста; этот тест рекомендуется применять как часть стратегии «выявлять и лечить» («test-and-treat»);

■ определение антигена *H. pylori* в кале обладает высокой специфичностью и чувствительностью;

■ серологический метод является единственным, результаты которого не зависят от степени обсемененности *H. pylori* и наличия атрофических изменений слизистой оболочки, приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), препаратов висмута и антибиотиков. Для определения антигена необходимо использовать только кровь пациента. С целью оценки эффективности эрадикации данный метод не используется;

■ ИПП необходимо отменить не менее чем за две недели до тестирования *H. pylori*, т. к. при использовании препаратов данной группы снижается уреазная активность *H. pylori*, что может дать ложноотрицательный результат. Это правило не касается блокаторов H_2 -рецепторов и антацидов. Препараты висмута и антибиотики должны быть отменены за четыре недели до тестирования *H. pylori*;

■ при наличии показаний к эндоскопии и при отсутствии противопоказаний к биопсии быстрый уреазный тест рекомендуется в качестве теста первого ряда. При положительном результате нужно сразу приступить к лечению. Рекомендуется брать два биоптата: один из привратника, второй из тела или дна;

■ в случаях когда стандартная схема антихеликобактерной с кларитромицином рассматривается в качестве терапии первого ряда, рекомендуется оценивать чувствительность *H. pylori* к кларитромицину (исключая популяции с документированной низкой (<15%) резистентностью).

В лечении ЯБ и ФД необходим комплексный подход, включающий не только назначение лекарственных средств, но и различные меры психологической поддержки и коррекции образа жизни. Необходимо учитывать факторы, которые способствуют развитию обострений, характер клинических проявлений, осложнения и сопутствующие заболевания. Необходимо устранить воздействие агрессивных факторов (в особенности снизить употребление ulcerогенных лекарственных средств), оптимизировать режим труда и отдыха, отказаться от употребления алкоголя и курения, придерживаться рационального питания. Чаще всего консервативное лечение больных с ФД и с неосложненным течением ЯБ проводится амбулаторно. Однако при впервые выявленной язве, при выраженном болевом синдроме, который не купируется амбулаторно, при тяжелом и часто рецидивирующем течении, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний пациентов госпитализируют.

Питание пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки и ФД должно соответствовать суточной потребности в основных питательных компонентах и основываться на принципах частого, дробного механически, химически и термически щадящего питания. Необходимо исключить продукты, которые раздражают слизистую оболочку и стимулируют секрецию желудочного сока: citrusовые, специи, копченые продукты, мясные бульоны, газированные напитки, алкоголь. Особое внимание следует уделить

ограничению потребления поваренной соли, т. к. она не только оказывает повреждающее действие, но может способствовать увеличению обсемененности слизистой оболочки *H. pylori* и появлению более вирулентных бактериальных штаммов [37]. Следует избегать приема лекарственных препаратов, оказывающих раздражающее действие на желудок. Разъяснение причин и факторов риска развития заболевания особенно важно при ФД.

Питание пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки и ФД должно соответствовать суточной потребности в основных питательных компонентах и основываться на принципах частого, дробного механически, химически и термически щадящего питания

Ингибиторы протонной помпы занимают центральное место в лечении ЯБ и синдрома эпигастральной боли и представляют собой незаменимый компонент схем антихеликобактерной терапии. ИПП нейтрализуют соляную кислоту и оказывают непосредственное антимикробное действие на *H. pylori*. При ЯБ и ФД ИПП применяются в стандартных дозах (в схемах эрадикации – 2 раза в день).

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют, что 100% рубцевания язв двенадцатиперстной кишки за 4 недели достигается при поддержании $pH > 3$ в течение 18–20 ч/сут. Поэтому при проведении противоязвенной терапии необходимо включать в схему ИПП, которые смогут длительно и эффективно поддерживать $pH > 3$.

ИПП являются производными бензимидазола и различаются особенностями фармакокинетики, что влияет на продолжительность и силу действия, индивидуальную эффективность, переносимость и совместимость с другими лекарственными средствами. В схемы эрадикации предпочтительно включать рабепразол и эзомепразол [3].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ РАБЕПРАЗОЛА

Рабепразол неустойчив в кислой среде желудка, поэтому выпускается в форме таблеток, покрытых кислотоустойчивой оболочкой; действующее вещество высвобождается и всасывается в тонкой кишке.

Пиковая концентрация в плазме крови при приеме внутрь 20 мг рабепразола достигается через 3,5 ч (3,4–3,7). Абсолютная биодоступность рабепразола равна 52% и остается неизменной при повторных приемах, при приеме его вместе с пищей или антацидами. Порядка 97% рабепразола связывается с белками плазмы [38].

Основной путь метаболизма рабепразола – неферментный и протекает в цитоплазме с образованием тиоэфира рабепразола. Меньшая часть вещества расщепляется энзиматическим путем при участии изоформ CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450; при этом образуются органические сульфиды и карбоновые кислоты, а также сульфоновые и дизметилловые производные. Рабепразол гораздо меньше, чем другие ИПП, взаимодействует с субъедини-

цами цитохрома CYP2C19 и CYP3A4 и поэтому практически не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися той же ферментной системой, в частности, варфарином, диазепамом, фенитоином. Субъединицы 2C19 и 3A4 цитохрома P450 (CYP2C19, CYP3A4) лишь частично участвуют в окислении рабепразола. Генетический полиморфизм CYP2C19 («быстрый» и «медленный» тип метаболизма) не оказывает выраженного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику рабепразола [39].

90% метаболитов рабепразола экскретируется с мочой в виде конъюгатов меркаптуровой кислоты и карбоновой кислот, а также двух неизвестных метаболитов. Оставшаяся небольшая часть выводится с желчью и калом: печень не играет главной роли в биотрансформации и экскреции водорастворимых метаболитов. Период полувыведения препарата занимает от 0,8 до 2,1 ч.

Фармакокинетика рабепразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скоростью клубочковой фильтрации ≤ 5 мл/мин/1,73 м²), находящихся на гемодиализе, существенно не отличается от таковой у здоровых индивидуумов.

В условиях печеночной недостаточности, при которой часто снижается активность субъединиц CYP3A4 и CYP2C19 и наблюдается снижение клиренса различных препаратов, окисляющихся в системе цитохрома, изменение площади фармакокинетической кривой рабепразола практически отсутствует [40]. При тяжелой печеночной недостаточности требуется определенная осторожность, т. к. могут возрастать системная биодоступность и период полувыведения (до 12,3 ч) рабепразола.

Фармакокинетика ряда лекарственных средств, абсорбция которых зависит от уровня внутрижелудочного pH (например, кетоконазола и дигоксина), может изменяться при приеме ИПП, в т. ч. и рабепразола [38]. В отличие от других ИПП, в более значительной степени взаимодействующих с системой цитохрома, рабепразол не влияет на концентрацию теофиллина, варфарина, фенитоина, такролимуса. Лишь у «медленных метаболизаторов» по CYP2C19 рабепразол оказывает влияние на обмен метаболита диазепама – десметил-диазепама. У «быстрых метаболизаторов» по CYP2C19 флувоксамин может способствовать нарастанию площади под фармакокинетической кривой рабепразола и увеличению периода полувыведения [41].

В пожилом возрасте наблюдается повышение пиковой концентрации препарата в крови и увеличение периода полувыведения рабепразола; однако частота побочных эффектов существенно не меняется, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата в более старшем возрасте [38].

После приема внутрь 20 мг рабепразола наблюдается быстрое снижение желудочной секреции. Рабепразол в активной (сульфенамидной) форме связывается с сульфгидрильными группами H⁺/K⁺-АТФазы париетальной клетки и ингибирует K⁺-зависимое дефосфорилирование. Активация рабепразола, как и всех ИПП, определяется показателем константы диссоциации (pKa), который у данного препарата равен 5,0. По сравнению с другими

ИПП с более низкой pKa (например, омепразолом) рабепразол активируется и накапливается в секреторных канальцах с большей скоростью. На скорость активации ИПП также влияет pH среды; даже в слабокислой среде (pH 5,1) время активации рабепразола остается достаточно коротким – 7,1 мин (для сравнения: для лансопразола и пантопразола данный показатель составляет 90 и 310 мин соответственно) [38]. Сродство рабепразола к H⁺/K⁺-АТФазе в 10 раз больше, чем у омепразола.

Полное ингибирование рабепразолом активности H⁺/K⁺-АТФазы занимает 5 мин. Ингибирующее действие рабепразола превосходит таковое многих ИПП: степень подавления секреции у него вдвое выше, чем у омепразола. При исходном уровне pH 2,15 в течение суток значение среднесуточного pH после приема 10 мг рабепразола составило, 5,9, после 60 мг лансопразола – 3,79, после 4 мг омепразола – 4,5. Средний процент времени с pH > 4 был больше у пациентов, принимавших в течение 5 дней рабепразол по 20 мг, чем у принимавших пантопразол по 40 мг: в первый день 58% против 35%, а в последний день – 60% против 59% [42].

Эффект рабепразола достигает максимума через 4 ч после приема внутрь. Кислотность в желудке снижается на 90%, кислотность пищевода – почти на 95% от исходного уровня. Антисекреторное действие рабепразола зависит от дозы: при увеличении дозы препарата с 5 до 40 мг средний уровень внутрижелудочного pH возрастает [43].

ИПП обладают способностями угнетать выработку уреазы бактериями *H. pylori* и ограничивать их двигательную активность. Рабепразол взаимодействует с уреазой по механизму необратимого конкурентного ингибирования. Необходимо отметить более низкое значение МПК₅₀ рабепразола по сравнению с омепразолом и лансопразолом: 0,29 мкмоль/л против 5,4 мкмоль/л и 9,3 мкмоль/л [44]. Более низкое значение МПК₉₀ свидетельствует о высокой антихеликобактерной активности препарата. Концентрация рабепразола, необходимая для ингибирования двигательной активности *H. pylori*, ниже, чем у других ИПП: 0,25 мкг/мл против 16 мкг/мл лансопразола и > 64 мкг/мл у омепразола [45].

Отношение шансов по достижению эрадикации у «медленных метаболизаторов» в сравнении с «быстрыми» при применении тройных схем с рабепразолом, лансопразолом и омепразолом составило 1,35, 3,06 и 4,28 соответственно; следовательно, индивидуальная активность цитохрома почти не влияет на результат терапии [46, 47]. ИПП усиливают ингибиторную активность антибиотиков. Применение рабепразола в схемах эрадикации позволяет добиться снижения минимальной ингибирующей концентрации метронидазола и амоксициллина в 4 раза [48]. Это можно объяснить конкурированием рабепразола и антибиотиков за экспорт из клетки лекарственных средств, что увеличивает внутриклеточную концентрацию антибиотиков.

Выявлено, что рабепразол усиливает продукцию муцина клетками слизистой оболочки желудка при приеме напроксена [49].

В эксперименте на животных показано, что рабепразол в значительно меньшей степени, чем омепразол,

стимулировал пролиферацию ECL-клеток слизистой оболочки желудка. При приеме рабепразола по 10–20 мг/сут в течение года среднее значение сыровоточного гастрин-а не выходило за границы нормы.

АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ

Антихеликобактерная терапия – стандарт лечения язвенной болезни, позволяющий избежать обострений и развития осложнений [3]. При установлении инфицирования *H. pylori* рекомендуется проведение антихеликобактерной терапии [18]. При ФД эрадикация приводит к разрешению симптоматики примерно в 1 случае из 10.

В регионах, где резистентность к кларитромицину < 15%, в качестве терапии первой линии следует применить стандартную тройную терапию (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) или квадротерапию с препаратом висмута (ИПП + тетрациклин + метронидазол + препарат висмута) [36].

Ведущей причиной неэффективной эрадикации является растущая резистентность *H. pylori* к основным антибиотикам выбора, в особенности, к кларитромицину. Эффективность тройной схемы эрадикационной терапии с кларитромицином при наличии устойчивости к антибиотикам снижается с 87,8 до 18,3% [50, 51]. Не рекомендуется использовать кларитромицин в регионах с распространенностью резистентных штаммов > 15% без предварительного определения чувствительности. В некоторых регионах также распространена резистентность к метронидазолу, которая существенно снижает эффективность схем эрадикации с данным препаратом (за исключением схемы с препаратами висмута). Распространенность устойчивости к амоксициллину не превышает 1%, и ее значительных изменений не наблюдалось, однако безуспешно проведенная эрадикация увеличивает устойчивость даже к амоксициллину [52].

При высокой резистентности к кларитромицину в регионе (>15%) выбор схемы эрадикации зависит от резистентности к метронидазолу. В случае низкой резистентности (<15%) к метронидазолу в качестве терапии первой линии рекомендуется квадротерапия с препаратом висмута (см. выше) или квадротерапия без препарата висмута (ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол). В случае высокой двойной резистентности (к метронидазолу и кларитромицину) рекомендуется

квадротерапия с препаратом висмута [36]. При проведении квадротерапии с препаратом висмута возникает меньше проблем, связанных с резистентностью штаммов, т. к. доля устойчивых к тетрациклину штаммов очень небольшая и не возрастает при неэффективной эрадикации [53]. Последовательная схема была исключена из перечня схем для эрадикации [36].

Если нет данных о доказанной эффективности 10-дневного курса эрадикационной терапии в данном регионе, ее продолжительность должна составлять 14 дней [36].

Если схемы первой линии оказались неэффективными, назначают 3- или 4-компонентные схемы с левофлоксацином (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). При высокой резистентности к фторхинолонам в данном регионе рассматриваются комбинация «ИПП + рифабутин + препарат висмута» или другие схемы [23].

Разрабатываются новые препараты (в частности, производное хинолона), которые могли бы помочь преодолеть микробную резистентность [25].

Пробиотики уменьшают негативное действие антибиотиков на микрофлору кишечника. Маастрихтский консенсус рекомендует назначать пациентам пробиотики, доказавшие свою эффективность в устранении негативных явлений после эрадикационной терапии. Такими пробиотиками являются *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + *Enterococcus* [54].

Больным с постпрандиальным дистресс-синдромом показан прием прокинетики (наиболее отчетливо доказан эффект итоприда гидрохлорида) или препарата растительного происхождения STW 5. В части случаев эффективен тримебутин [18]. При трудно купирующихся симптомах ФД к лечению можно присоединить трициклические антидепрессанты или ингибиторы обратного захвата серотонина, начиная с субтерапевтических доз [18].

Таким образом, ЯБ с локализацией в двенадцатиперстной кишке и ФД входят в число основных кислотозависимых заболеваний. Ведущая роль в их лечении принадлежит в настоящее время ИПП. Преимущества рабепразола по сравнению с другими препаратами этого класса делают его выбор наиболее предпочтительным.



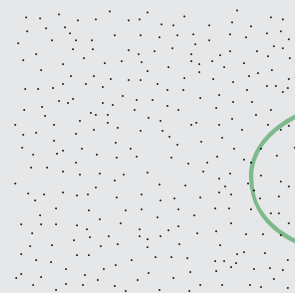
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Spiller R, Grundy D, eds. Pathophysiology of the enteric nervous system: a basis for understanding functional diseases – 1st ed. Blackwell Publishing Ltd, 2004, 261 p.
- Kanotra R, Ahmed M, Patel N, et al. Seasonal Variations and Trends in Hospitalization for Peptic Ulcer Disease in the United States: A 12-Year Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Cureus*, 2016 Oct 30, 8(10):e854.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Рос. Журн. гастроэнтерол. Гепатол. Колoproктол.*, 2016, 26(6): 40-54. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-32-39/
- Ivashkin VT, Sheptulin AA, Maev IV, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Lapina TL, Burkov SG, Kalinin AV, Tkachev AV. The Russian Gastroenterological Association's clinical guidelines for the diagnosis and treatment of peptic ulcer. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Gepatol. Koloproktol.*, 2016, 26 (6): 40-54. doi: 10.22416 / 1382-4376-2016-6-32-39.
- Clyne M, Labigne A, Drumm B. Helicobacter pylori requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun*, 1995, 63: 1669-73.
- Prabhu V, Shivani A. An Overview of History, Pathogenesis and Treatment of Perforated Peptic Ulcer Disease with Evaluation of Prognostic Scoring in Adults. *Ann Med Health Sci Res*, 2014 Jan-Feb, 4(1): 22–29. doi: 10.4103/2141-9248.126604.
- Jin H, Wen G, Deng S, et al. Oestrogen upregulates the expression levels and functional activities of duodenal mucosal CFTR and

- SLC26A6. *Exp Physiol*, 2016 Nov 1, 101(11): 1371-1382. doi: 10.1113/EP085805.
7. Rasheed N, Alghasham A. 2012 Central dopaminergic system and its implications in stress-mediated neurological disorders and gastric ulcers: short review. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2012, 1–11. doi: 10.1155/2012/182671.
8. Strang R. The association of gastro-duodenal ulceration and Parkinson's disease. *Medical Journal of Australia*, 1965, 1: 842–843.
9. Brzozowska I, Ptak-Belowska A, Pawlik M, Pajdo R, Drozdowicz D, Konturek SJ, Pawlik WW, Brzozowski T. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense. *J Physiol Pharmacol*, 2009 Dec, 60(Suppl 7): 47-56.
10. Guidozzi F. Gender differences in sleep in older men and women. *Climacteric*. 2015 Oct, 18(5): 715-21.
11. Brandão de Mattos CC, de Mattos LC. Histo-blood group carbohydrates as facilitators for infection by *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol*, 2017 Sep, 53: 167-174. doi: 10.1016/j.meegid.2017.05.025.
12. Shaymardanova EK, Nurgalieva AKH, Khidiyatova IM, et al. Role of Allelic Genes of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in the Peptic Ulcer Disease Development. *Genetika*, 2016 Mar, 52(3): 364-75.
13. Yin YW, Hu AM, Sun QQ, et al. Association between interleukin-8 gene -251 T/A polymorphism and the risk of peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Hum Immunol*, 2013 Jan, 74(1): 125-30. doi: 10.1016/j.humimm.2012.09.006.
14. Trejo-de la OA, Torres J, Sánchez-Zaucó N, et al. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa. *Innate Immun*, 2015 Oct, 21(7): 706-13. doi: 10.1177/1753425915587130.
15. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. Role of heat-shock protein (HSP) 70-2 genotype in peptic ulcer in Japanese population. *Hepatogastroenterology*, 2012 Mar-Apr, 59(114): 426-9. doi: 10.5754/hge09606.
16. Katschinski BD, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Duodenal ulcer and refined carbohydrate intake: a case-control study assessing dietary fibre and refined sugar intake. *Gut*, 1990 Sep, 31(9): 993–996.
17. Kim J, Kim KH, Lee BJ. Association of peptic ulcer disease with obesity, nutritional components, and blood parameters in the Korean population. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183777. doi: 10.1371/journal.pone.0183777.
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *РЖГГК*, 2017, 27(1): 50–61. / Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. The Russian Gastroenterological Association's clinical guidelines for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *RZhGGK*, 2017, 27 (1): 50-61.
19. Fan K, Talley NJ. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: A new model. *J Dig Dis*, 2017 Dec, 18(12): 667-677. doi: 10.1111/1751-2980.12556.
20. Chaudhari AA, Rane SR, Jadhav MV. Histomorphological Spectrum of Duodenal Pathology in Functional Dyspepsia Patients. *J Clin Diagn Res*, 2017 Jun, 11(6): EC01-EC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/25297.9985.
21. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015 Jan, 41(2): 177-88.
22. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med*, 2011 Nov 28, 171(21): 1929-36.
23. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*, 2017 Sep 15. doi: 10.1111/jhn.12506.
24. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*, 2014 Feb, 63(2): 262-71. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
25. Locke GR, Weaver AL, Melton LJ, Talley NJ. Physiological factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested casecontrol study. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 350-7.
26. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*, 2014, 63(8): 1293–9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
27. Wang A, Liao X, Xiong L, et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol*, 2008, 8: 43. doi: 10.1186/1471-230X-8-43.
28. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*, 2017 Sep 15. doi: 10.1111/jhn.12506.
29. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1380–92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
30. Ishii M, Kusunoki H, Manabe N, Kamada T, Sato M, Imamura H, Shiotani A, Hata J, Haruma K. Duodenal hypersensitivity to acid in patients with functional dyspepsia-pathogenesis and evaluation. *J Smooth Muscle Res*, 2010, 46(1): 1-8.
31. Kim SE, Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(10): 895–913. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.x.
32. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Homozygous TRPV1 315C influences the susceptibility to functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*, 2010 Jan, 44(1): e1-7.
33. Arisawa T, Tahara T, Shiroeda H, et al. Genetic polymorphisms of SCN10A are associated with functional dyspepsia in Japanese subjects. *J Gastroenterol*, 2013 Jan, 48(1): 73-80.
34. Park JM, Baeg MK, Lim CH, et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*, 2014 Jan, 59(1): 72-7.
35. Xiao YL, Peng S, Tao J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(12): 2626–31. doi: 10.1038/ajg.2010.351.
36. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66: 6-30.
37. Zaidi SF, Ahmed K, Saeed SA, et al. Can Diet Modulate *Helicobacter pylori*-associated Gastric Pathogenesis? An Evidence-Based Analysis. *Nutr Cancer*, 2017 Oct, 69(7): 979-989. doi: 10.1080/01635581.2017.1359310.
38. Ивашкин В.Т. и соавт. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ, 2014: 39-59. / Ivashkin VT, et al. Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. M.: MEDpress-inform, 2014: 39-59.
39. Sharara AI. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005 Dec, 3(6): 863-70.
40. Ward RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. *Paediatr Drugs*, 2013 Apr, 15(2): 119–131.
41. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf*, 2014, 37(4): 201–211.
42. Çelebi A, Aydın D, Kocaman O, et al. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27: 408-414.
43. Ohning GV, Barbuti RC, Kovacs TO et al. Rabeprazole produces rapid, potent, and long-acting inhibition of gastric acid secretion in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 14: 701-708.
44. Tsuchiya M, Imamura L, Kobashi K, et al. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull*, 2000, 18: 1053-1056.
45. Tsutsui N, Taneike I, Ohara T, et al. A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 3069-3073.
46. Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*, 2008 Dec, 13(6): 532-41. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x.
47. Yang J-C, Yang Y-F, Uang Y-S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the role of CYP2C19 genotypes in short-term rabeprazole-based triple therapy against *Helicobacter pylori*. *Br J Clin Pharmacol*, 2009 May, 67(5): 503–510.
48. Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, et al. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 1279-1284.
49. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci*, 2005, 10: 115-118.
50. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43: 514–533.
51. Venerito M, Krieger T, Ecker T et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*, 2013, 88: 33–45.
52. Nishizawa T, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Enhancement of amoxicillin resistance after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 3012–4.
53. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 415-20. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01434.x.
54. Wang F, Feng J, Chen P, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017 Sep, 41(4): 466-475. doi: 10.1016/j.clinre.2017.04.004.

06 сентября 2018



X Школа эндокринологов ОБЩИМИ УСИЛИЯМИ И МНОГОФАКТОРНЫМ ПОДХОДОМ В БОРЬБЕ ПРОТИВ ДИАБЕТА!

**Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы**

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер. 7
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Реклама

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ АНЕМИИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Одним из самых частых клинико-лабораторных проявлений и осложнений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является анемия. В представленном обзоре рассмотрены причины, критерии диагностики и терапевтической коррекции различных вариантов анемии при болезни Крона.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, анемия, болезнь Крона.

V.A. AKHMEDOV, M.N. IVANYUK, G.R. BIKBAVOVA, M.R. IBRAGIMOVA, A.R. IBRAGIMOVA
Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
FEATURES OF THE ANEMIA AT PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

One of the most frequent clinical and laboratory manifestations and complications of inflammatory bowel diseases (IBD) is anemia. In the presented review the reasons, criteria of diagnostics and therapeutic correction of various variants of anemia in Crohn's disease are considered.

Keywords: inflammatory bowel disease, anemia, Crohn's disease.

Больная Крона (БК) – хронический патологический процесс, характеризующийся трансмуральным, гранулематозным, сегментарным поражением всех слоев кишечной стенки пищеварительного тракта [1].

Впервые Болезнь Крона была описана в 1932 г. американским врачом-гастроэнтерологом Crohn B.B. с колл. (Ginzburg L, Oppenheimer G.) при анализе большого количества случаев онкологического поражения тонкой кишки [2].

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в 2012 г. [3], сообщается о частоте и распространенности ВЗК (табл. 1), в которых продемонстрирован достоверно значимый рост заболеваемости болезнью Крона. Актуальна проблема ранней диагностики заболевания, так как средний срок постановки диагноза в настоящее время составляет 6,5 года от времени появления первых симптомов [4].

Анемия является наиболее распространенным осложнением и внекишечным проявлением болезни Крона. До 80% больных ВЗК имеют клинические проявления анемии [5]. Частота встречаемости анемии колеблется от 13 до 60% [6, 7]. Анемия – это лабораторный и клинический маркер, который затрагивает такие аспекты, как качество жизни и трудоспособность пациентов, прогноз основного заболевания, и становится причиной госпитализаций.

Основными видами анемии при ВЗК являются железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, В12-фолиеводефицитная анемия и анемия вследствие токсического воздействия ряда лекарственных препаратов.

В соответствии с 2.2.1. European Crohn's and Colitis Organisation Anaemia Consensus (2015) Statement 1B, 1C скрининг диагностики анемии включает: клинический анализ крови, определение уровня ферритина, процента насыщения трансферрина и уровня С-реактивного белка. Пациентам в стадии ремиссии или с легкой формой заболевания обследование следует проводить каждые 6–12 месяцев. Особо отмечается, что при атаках средней сте-

пени тяжести кратность обследования амбулаторных больных должна быть не реже одного раза в 3 месяца, а по показаниям и чаще [8].

Железодефицитная анемия (ЖДА) выявляется при ВЗК в 42%, а при БК – в 90% случаев [9].

Этиология ЖДА при БК связана с потерями железа из язвенных дефектов желудочно-кишечного тракта, недостаточным питанием, нарушением абсорбции железа (особенно при локализации воспалительного процесса в верхних отделах желудочно-кишечного тракта) [10]. В итоге нарушаются процессы эритропоэза и развивается микроцитарная гипохромная анемия [11].

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) является второй по частоте встречаемости анемией у пациентов, страдающих заболеваниями, связанными с хронической активацией клеточного иммунитета (при ВЗК свыше 42%) [12]. В патогенезе данного вида анемии основную роль играют провоспалительные цитокины (в частности, интерлейкин-6) [13], которые ведут к избыточной экспрессии гепсидина в печени. Гепсидин – белок, ингибирующий

Таблица 1. Наивысшие годовые показатели частоты и распространенности ВЗК

Регион	Наивысший годовой показатель частоты (на 100 000 человек в год)		Наивысшие показатели распространенности (на 100 000 человек)	
	Язвенный колит	Болезнь Крона	Язвенный колит	Болезнь Крона
Европа	24,3	12,7	505	322
Азия/Ближний Восток	6,3	5,0	114	29
Северная Америка	19,2	20,2	249	319
Австралия и Океания	11,2	17,4	145	155

активность ферропортина, что приводит к нарушению поступления железа из энтероцитов в кровоток и вызывает задержку железа в макрофагах и моноцитах [14]. Этот механизм приводит к «функциональной недостаточности железа» и означает, что, несмотря на обилие железа в организме, он не доступен для эритропоэза (рис.).

Одним из вариантов анемии при БК является дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, развивающийся вследствие нарушения всасывания в тонкой кишке при воспалении или резекции; прием лекарственных препаратов, например сульфасалазина, азатиоприна, а также снижение потребления витаминов с пищей [15].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, для анемии характерен уровень гемоглобина менее 120 г/л у небеременных женщин и менее 130 г/л у мужчин (табл. 2).

Этим же значений придерживается опубликованный в 2015 г. европейский консенсус по диагностике и лечению анемий при ВЗК. При снижении уровня гемоглобина необходимо дополнительное обследование с целью уточнения генеза и назначения адекватной терапии [8].

ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ

Лабораторные признаки ЖДА хорошо известны, к ним относятся [16]: микроцитоз, гипохромия, сниженный или

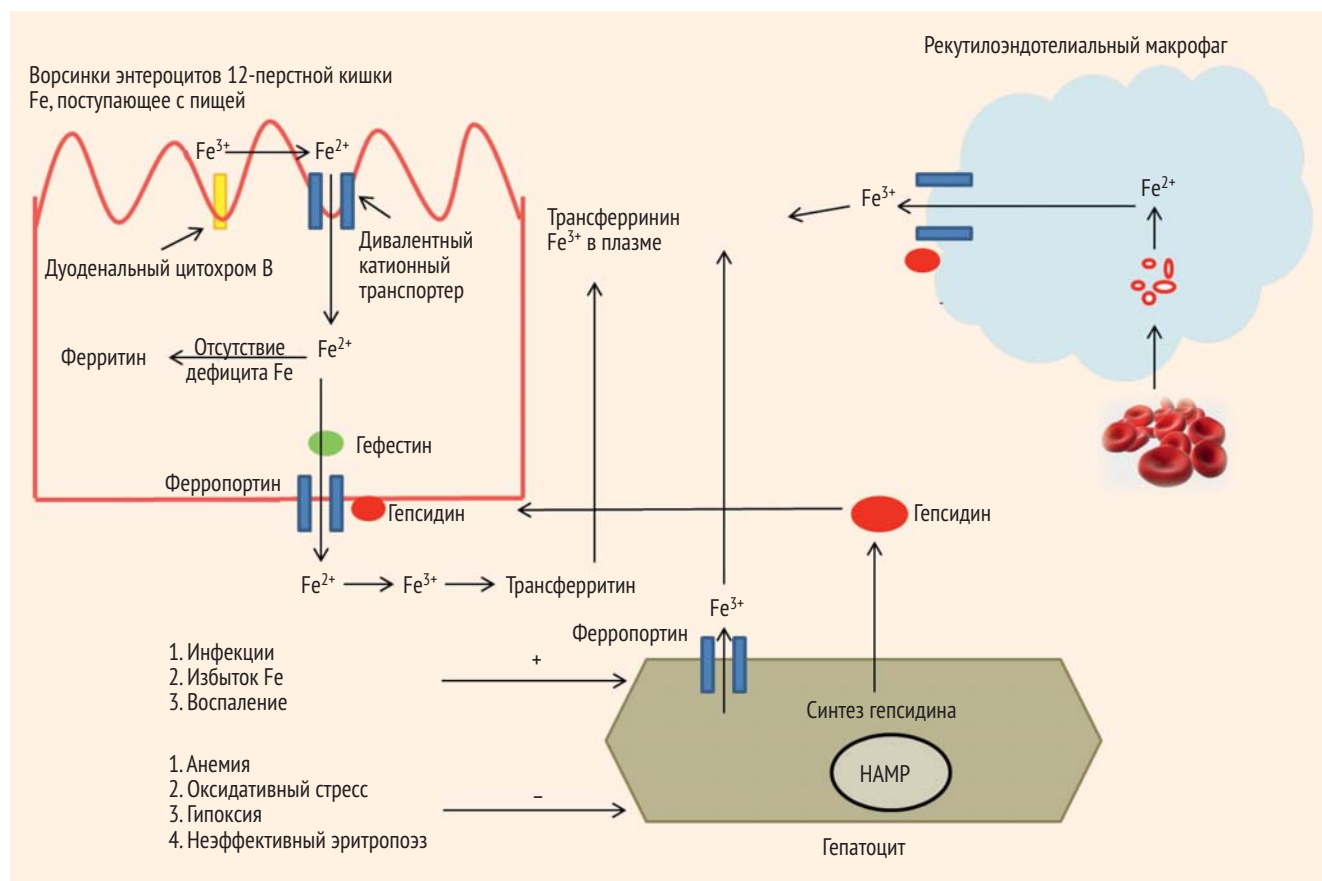
Таблица 2. Минимальные нормальные значения гемоглобина и гематокрита (ВОЗ, 1999)

Пол и возраст	Гемоглобин (г/л)	Гематокрит (%)
Дети 0,5–5 лет	110	33
Дети 5–11 лет	115	34
Дети 12–13 лет	120	36
Небеременные женщины	120	36
Беременные женщины	110	33
Мужчины	130	39

нормальный уровень ретикулоцитов, снижение уровня сывороточного железа и ферритина, снижение процента насыщения трансферрина ниже 20% и увеличение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС).

У пациентов с ВЗК имеются свои особенности интерпретации значений уровня ферритина. При отсутствии клинических, эндоскопических или биохимических признаков активности болезни Крона уровень ферритина ниже 30 мкг/л является признаком железодефицита, а в случае активности воспалительного процесса уровень ферритина может быть повышен несмотря на «пустые» запасы железа. В этой ситуации его значение ниже 100

Рисунок. Роль гепсидина в регуляции гомеостаза железа



мкг/л может являться признаком дефицита железа в тканях [17, 18].

Диагностическими критериями анемии хронического заболевания являются [8]: нормальный или низкий средний объем эритроцитов, низкое или нормальное число ретикулоцитов, процент насыщения трансферрина менее 20% и уровень ферритина более 100 мкг/л. Уровень ферритина 30–100 мкг/л свидетельствует о сочетании анемии хронического заболевания с ЖДА. Как при ЖДА, так и при анемии хронического заболевания нередко наблюдается снижение железа в сыворотке. Это может ввести в заблуждение врача относительно генеза анемии и назначения адекватной терапии. Точным маркером дифференциальной диагностики двух видов анемии является определение в сыворотке растворимых рецепторов к трансферрину (sTfR). Концентрация sTfR в сыворотке – своеобразный маркер доставки железа для эритропоэза, и хроническое воспаление не оказывает влияния на уровень sTfR. Таким образом, при анемии хронического заболевания концентрация sTfR в сыворотке крови снижена, при ЖДА повышена [19].

При отсутствии клинических, эндоскопических или биохимических признаков активности болезни Крона уровень ферритина ниже 30 мкг/л является признаком железодефицита, а в случае активности воспалительного процесса уровень ферритина может быть повышен несмотря на «пустые» запасы железа

При мегалобластной анемии в клиническом анализе крови выявляется [16]: макроцитоз (размеры эритроцитов могут быть нормальными при сочетании ЖДА и дефицита витамина B12 и/или фолатов), гиперхромия, нормальная или низкая ОЖСС, нормальный или низкий (наиболее часто) уровень ретикулоцитов и нормальный или повышенный уровень железа в сыворотке, ферритина. Наиболее информативным методом доказательства дефицита витамина B12 и фолиевой кислоты является определение их концентрации в крови методом ИФА [20].

Если в общеклиническом исследовании крови выявляется макроцитоз, такому пациенту с болезнью Крона необходимо определить содержание витамина B12 и фолатов [8]. В сомнительных случаях показано определение в крови метилмалоновой кислоты и гомоцистеина. Повышение последнего – более точный маркер недостатка тканевого витамина B12 или фолатов, чем определение содержания витаминов в крови, а метилмалоновая кислота является высокоспецифичным маркером дефицита B12 [21, 22].

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

Согласно положениям ECCO Anaemia (2015), лечение препаратами железа показано пациентам с болезнью Крона, у которых диагностирована ЖДА. Цель лечения

ЖДА у пациентов с болезнью Крона – нормализация уровня гемоглобина и резервов железа. Чем ниже содержание гемоглобина, тем больше времени требуется для его восстановления. Увеличение уровня гемоглобина на 20 г/л в течение месяца лечения препаратами железа является приемлемой скоростью прироста.

Существуют следующие формы препаратов железа: пероральные, парентеральные.

Проведенные клинические исследования доказали эффект от лечения пероральными формами железа при анемии легкой степени (женщины – 110–119 г/л, мужчины – 110–129 г/л по данным ВОЗ, 1999), низкой активности заболевания или его ремиссии и у лиц, в анамнезе которых отсутствуют указания на непереносимость этой группы препаратов (Положение ECCO Anaemia 2E, EL1) [8].

В большинстве исследований при болезни Крона был использован железа сульфат. Оптимальные дозы элементарного железа – не более 100 мг/сут [23]. При этом в тонкой кишке всасывается от 10 до 30 мг железа в сутки [6]. Побочные эффекты от пероральных препаратов железа зависят от дозы [24]. При болезни Крона поглощение железа из желудочно-кишечного тракта ограничено, и неиспользованное железо оказывает токсическое воздействие [6].

Парентеральные формы препаратов железа следует рассматривать в качестве терапии первой линии у пациентов при болезни Крона, с клинически активным воспалением, анамнестическими данными о непереносимости пероральных форм, уровнем гемоглобина ниже 100 г/л и у пациентов, которые нуждаются в эритропоэз-стимулирующих препаратах [25]. Они более эффективны, безопасны и хорошо переносятся как для коррекции ЖДА, так и для поддержания запасов железа [26, 27]. Основными препаратами железа для внутривенного введения считаются железа сахарат, железа карбоксимальтозат, железа гидроксид декстран, железа изомальтозат [28].

Для большинства этих препаратов допустимо введение болюсно средних доз железа с частотой 3 раза в неделю и капельное введение однократно больших доз элементарного железа до 1000 мг за 1 введение. В связи с тем, что декстран является компонентом бактериальной стенки, нередко аллергические реакции (0,5–5%), поэтому для железа декстрана необходимо проведение и введение тестовой дозы (25 мг) перед основной дозой [23, 29].

Внутривенные препараты в целом более эффективны, чем пероральные формы, и значительно лучше переносятся. Так, железа сахарат был более эффективен, чем пероральные препараты железа (прирост гемоглобина более 20 г/л наблюдался у 66% против 47% больных), и лучше переносился (частота побочных эффектов 4 и 24% соответственно) [29, 30]. Показано, что разовые большие дозы элементарного железа более эффективны по сравнению с неоднократным введением средних доз железа у пациентов с болезнью Крона. Железа карбоксимальтозат эффективнее железа сахарата, что связано с замедленным высвобождением железа в кровь, в связи с чем возможно введение больших доз препарата за одну инъекцию:

нормализация гемоглобина наблюдалась у 72,8% пациентов при введении максимум 3 инфузий по 1000 или 500 мг железа против 61,8% при введении 11 инфузий по 200 мг железа [27].

Оценка потребности в железе, как правило, основана на исходном уровне гемоглобина и массы тела, и это является более эффективным для лечения ЖДА у больных с болезнью Крона, чем индивидуализированное дозирование, основанное на традиционной формуле Ganzoni (ECCO Anaemia 2D, EL2, 2015) [8].

Формула Ганзони фиксирует общий дефицит железа в организме в миллиграммах: (масса тела в кг x [целевой гемоглобин фактический уровень гемоглобина в г/дл] x 0,24 + 500).

■ Целевой уровень Hb у человека с массой тела < 35 равен 13 г/дл.

■ Целевой уровень Hb у человека с массой тела > 35 равен 15 г/дл.

В повседневной практической деятельности пришли к выводу, что данная формула неудобна для применения, склонна к ошибкам и в итоге приводит к недооценке реальных потребностей в железе. Исследования (FERGICor) наглядно продемонстрировали, что при проведении терапии парентеральными формами железа при расчете потребности железа по формуле Ганзони только в 25% случаев пациенты к окончанию лечения достигали целевого уровня ферритина [31, 32].

Поэтому консенсусом была предложена альтернативная схема расчета потребностей в железе, которая учитывала исходный уровень гемоглобина и исходную массу тела пациента (табл. 3).

Таблица 3. Схема общей потребности в железе в зависимости от уровня гемоглобина и массы тела [39]

Гемоглобин г/л	Масса тела < 70 кг	Масса тела > 70 кг
100–120 (женщины) 100–130 (мужчины)	1000 мг	1500 мг
70–100	1500 мг	2000 мг

Ограничения использования этой схемы включают пациентов с гемоглобином ниже 70 г/л, которым потребуется дополнительное введение 500 мг железа. Кроме того, при дефиците железа без признаков анемии рекомендовано введение железа в дозе 500–1000 мг на один курс [33].

Заместительная гемотрансфузия может быть рассмотрена при анемии менее 70 г/л, угрожающей жизни тяжелой анемии, нестабильности гемодинамики, неэффективности или непереносимости парентеральных форм железа. Однако после заместительной гемотрансфузии показана дальнейшая терапия парентеральными препаратами железа (ECCO Anaemia 4D, EL 4, 2015) [9, 36]. Ответом на лечение будет прирост уровня гемоглобина на 20 г/л и более. Целью же терапии является нормализация уровня

гемоглобина и достижение целевого уровня ферритина (больше 400 мкг/л) [8].

При эффективно проведенном лечении не исключается рецидив анемии (50% случаев в течение 10 месяцев), что может свидетельствовать о сохраняющейся активности заболевания, несмотря на имеющуюся у пациента клиническую ремиссию и нормальные показатели маркеров воспаления (СРБ и т.д.) (ECCO Anaemia 3B, EL 5, 2015) [8, 26, 34].

Заместительная гемотрансфузия может быть рассмотрена при анемии менее 70 г/л, угрожающей жизни тяжелой анемии, нестабильности гемодинамики, неэффективности или непереносимости парентеральных форм железа

При лечении анемии хронического заболевания необходима оптимизация терапии основного заболевания, так как появление анемии является свидетельством активности болезни Крона. В случае если все предпринятые меры, а именно лечение основного заболевания, использование парентеральных форм железа, оказываются неэффективными, могут быть назначены препараты, стимулирующие эритропоэз. Целевой уровень гемоглобина при этом 120 г/л [8]. К таким препаратам относится инфликсимаб. Было показано, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших инфликсимаб, на фоне терапии значительно увеличивались в сыворотке эритропоэтин и растворимые трансферриновые рецепторы [35, 36]. Это связано с высоким аффинитетом инфликсимаба к фактору некроза опухоли альфа (TNF), при этом снижается функциональная активность провоспалительных цитокинов, что ведет к активации процессов эритропоэза в костном мозге и транспорта железа из макрофагов в ретикуло-эндотелиальной системе и далее в эритроциты [12].

При дефиците витамина B12 у пациентов с болезнью Крона оптимальным является парентеральный путь введения витамина, прежде всего у пациентов с резекцией подвздошной или тонкой кишки. Доказательной базы по режимам введения витамина B12 нет. Консенсус также не дает рекомендаций по дозам и схемам лечения. Согласно Российским национальным рекомендациям, 1000 мкг цианокобаламина вводят ежедневно подкожно или внутримышечно на протяжении 3 дней, далее 500 мкг ежедневно и после нормализации показателей крови 500 мкг 1 раз в месяц. Больным с болезнью Крона, которым была выполнена резекция тонкой, подвздошной кишки, даже если это изолированная резекция терминального отдела подвздошной кишки, необходимо помнить о целесообразности постоянной поддерживающей дозы [37]. В США другая схема лечения: 1000 мкг ежедневно в течение недели, в течение следующего месяца 1000 мкг 1 раз в неделю, затем 1000 мкг 1 раз в месяц [38]. При дефиците фолиевой кислоты возможен пероральный – 1–5 мг/сут, а также парентеральный путь введения [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев ВЗК-ассоциированная анемия – это сочетание железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания. К другим причинам анемии при ВЗК причисляют дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, токсическое воздействие медикаментов. Влияние анемии

на качество жизни больных ЯК и БК существенно. При ВЗК анемия является не только лабораторным маркером, но и осложнением заболевания, что требует рациональных диагностических и терапевтических подходов.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Диагностика и лечение взрослых пациентов с болезнью Крона (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2012, 6: 6. / Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI. Diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease (the Russian Gastroenterological Association Guidelines for the Treatment of Crohn's Disease in Adults). *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2012, 6: 6.
- Болезнь Крона и язвенный колит. Под ред. Г. Адлера. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001: 527. / Crohn's disease and ulcerative colitis. Edited by Adler G. Moscow: GEOTAR-Med, 2001: 527.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012, 142: 46-54. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
- Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. М.: Миклош, 2008: 400 с. / Nonspecific inflammatory bowel disease. Edited by Vorobyova GI, Khalifa IL. Moscow: Miklosh, 2008: 400 p.
- Gisbert J, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1299-1307.
- Kullnig S, Gasche C. Systemic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 24: 1507-1523.
- Ershler W, Chen K, Reyes E, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health*, 2005, 8: 629-638. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.
- European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2014, 9: 211-222.
- Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahavi I, Yaniv I, Shamir R. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*, 2000, 159: 585-589. doi: 10.1007/s004310000491.
- Stein J, Hartmann F, Dignas A. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(11): 599-610.
- Патофизиология системы крови: учебное пособие. Под ред. проф. В.Т. Долгих. О.: ОГМА, 2015: 112. / Pathophysiology of the blood system: a textbook. Edited by Prof. Dolgikh VT. O.: OGMA, 2015: 112.
- Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol*, 2007, 13: 4798-806.
- Collins J, Wessling-Resnick M, Knutson M. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr*, 2008, 138: 2284-2288. doi: 10.3945/jn.108.096347.
- Wrighting D, Andrews N. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*, 2006, 108: 3204-3209. doi: 10.1182/blood-2006-06-027631.
- Babior BM. Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. *Williams Hematology*. 6-th Edition. 2001: 305-318.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006, 55: 1-15. doi: 10.1016/j.crohns.2007.11.001.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1011-1023. doi: 10.1056/nejmra041809.
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2004, 53: 1190-1197. doi: 10.1136/gut.2003.035758.
- Beguín Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*, 2003, 329: 9-22. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00005-6.
- Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition*, 2006, 22: 1210-1213. doi: 10.1016/j.nut.2006.08.017.
- Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94: 666-672. doi: 10.3945/ajcn.110.009613.
- Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohn's Colitis*, 2011, 5: 381-391. doi: 10.1016/j.crohns.2011.03.010.
- Khalil A, Goodhand JR, Wahed M, Yeung J, Ali FR, Rampton DS. Efficacy and tolerability of intravenous iron dextran and oral iron in inflammatory bowel disease: a case-matched study in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23: 1029-1035. doi: 10.1002/ibd.21846.
- Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung K, Hjortswang H, Lindgren A, Ungel P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicenter study. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44: 838-845. doi: 10.1080/00365520902839667.
- Gasche C, Berstad B, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kullnig S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13: 1545-1553. doi: 10.1002/ibd.20285.
- Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chopey I, Felder M, Gudehus M, Iqbal T, Khalif I, Marteau P, Stein J, Gasche C. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11: 269-277. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.015.
- Onken JE, Bregman DB, Harrington PA et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*, 2014, 54: 306-315.
- Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*, 2000, 6: 142-150.
- Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 2327-2331.
- Schroder O, Mickisch O, Seidler U et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 2503-2509.
- Kullnig S, Stoinov S, Simanenko V et al. Anovel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose [FERINJECT] randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1182-1192.
- Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *J Crohn's Colitis*, 2010, 4: 427-430.
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011, 141: 846-853, e841-42.
- Reinisch W, Staun M, Tandon RK, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 [Monofer] compared with oral iron for treatment of anemia in IBD [PROCEED]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 1877-88.
- Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica*, 2010, 95: 199-205.
- Katsanos K, Cavalier E, Ferrante M, et al. Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. *J Crohn's Colitis*, 2007, 1: 97-105.
- Демихов В.Г., Скобин В.Б., Журина О.Н. Диагностика и лечение анемии, обусловленной дефицитом В12 (федеральные клинические рекомендации). *Российский журнал онкогематологии*, 2014, 4: 6. / Demikhov VG, Skobin VB, Zhurina ON. Diagnosis and treatment of anemia caused by B12 deficiency (Federal Clinical Guidelines). *Rossiyskiy Zhurnal Onkogematologii*, 2014, 4: 6.
- Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 3: CD004655.

КРУГЛЫЙ СТОЛ:

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ
АССОЦИАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ
БИЛИАРНОГО ТРАКТА

В рамках 106-й Международной весенней сессии Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА при поддержке компании «Канонфарма продакшн» был организован круглый стол, главной задачей которого было познакомить практикующих врачей с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональных расстройств билиарного тракта. Заседание провела исполнительный директор Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА, заведующая учебной частью курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Елена Константиновна БАРАНСКАЯ.

ROUNDTABLE DISCUSSION: DISCUSSION OF THE RUSSIAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY TRACT

The roundtable discussion was arranged within the framework of the 106th International Spring Session of the National School of Gastroenterology and Hepatology of the Russian State Medical Academy sponsored by Canonpharma Production. The purpose of the roundtable was to introduce practising physicians to the Russian Gastroenterological Association clinical guidelines for the diagnosis and treatment of functional disorders of the biliary tract. The discussion was held by the Executive Director of the National School of Gastroenterology and Hepatology of the Russian State Medical Academy, the Curriculum Director of the Course "Functional Diagnostics and Pharmacotherapy in Gastroenterology" at the Family Medicine Department of the Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Elena K. Baranskaya, MD, Professor.

Профессор Е.К. Баранская подробно рассказала о функциональных расстройствах желчного пузыря (дискинезии) и сфинктера Одди, о критериях диагностики данных нарушений, особенностях проведения дифференциальной диагностики, принципах лечения и выборе фармакотерапии. В начале своего выступления она напомнила, что данные заболевания связаны с нарушениями моторики и повышением висцеральной чувствительности. Была подчеркнута значимость подробного анамнеза и тщательного анализа симптома боли, необходимость проверки на соответствие критериям билиарной боли. Основными проявлениями дискинезии являются приступы характерной боли в области эпигастрия, правом и левом подреберье при отсутствии органического поражения желчных путей (рис. 1), боль носит иррадирующий характер, в связи с чем особую важность в диагностике данного заболевания приобретают перкутирование и пальпирование. Также необходимо принять во внимание связь боли с переизбытком, особенно при наличии в рационе жирной пищи.

Согласно современным критериям диагностики, в отношении дискинезии желчного пузыря (ЖП) и дискинезии



д.м.н., профессор
Елена Константиновна БАРАНСКАЯ

сфинктера Одди (СО) не используют понятия «гипертоническая» и «гипотоническая дискинезия ЖП». Более подробно докладчик остановилась на главном проявлении дискинезии – билиарной колике, являющейся свидетельством гипертензии, спазма внутриспеченочных или внепеченочных желчных протоков, вызывающих боль. Типичными признаками билиарной боли являются: стойкий характер, длительность более 30 минут и быстрое нарастание, возникновение с разными интервалами, что требует немедленной помощи. Кроме этого, билиарная боль может сопрово-

ждаться тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. Возникающая в ночное время, такая боль вызывает пробуждение ото сна. Важно обращать внимание на лабораторные показатели, которые остаются в пределах нормы, в то время как, например, у больного с острым фолликулярным холециститом будут повышены показатели СОЭ и содержания С-реактивного белка. Симптом Мэрфи положительный.

В докладе обсуждались особенности диагностики и важность определения признаков, отличающих органическую патологию от функциональной: абдоминальные боли в ночное время, диарея, вздутие живота, урчание,

появление озноба, лихорадки, желтухи. Поэтому диагностика включает минимум лабораторных исследований: клинический и биохимический анализ крови, а также копрологическое исследование. При функциональном расстройстве ЖП существенных изменений в клиническом и биохимическом анализе с определением активности трансаминаз, билирубина, панкреатической амилазы и липазы не отмечается. Однако при функциональном расстройстве СО билиарного типа после приступа боли могут определяться повышенные уровни билирубина, АСТ, АЛТ, а при функциональном расстройстве СО панкреатического типа – повышение активности панкреатической амилазы и липазы.

Основные трудности оценки патологии системы желчевыделения:

- 1) единый клинический симптом для ЖКБ и функциональных расстройств: билиарная боль (желчная колика);
- 2) отсутствие доступных, физиологичных, мощных стимуляторов сокращения желчного пузыря и расслабления сфинктера Одди;
- 3) отсутствие возможности клинко-морфологических сопоставлений и визуализации (исключением является ввод метки в пищевой завтрак);
- 4) разнородность пациентов;
- 5) оценка единого аппарата желчевыведения «по частям», за исключением метода билиосцинтиграфии с $^{99m}\text{TcHIDA}$ / $^{75}\text{SeHCAT}$;

- б) низкая воспроизводимость методов изучения моторной функции ЖКТ (у больного фиксируется гипомоторная или, напротив, гипермоторная дискинезия желчного пузыря, что может объясняться психоэмоциональным состоянием, физической активностью и другими факторами).

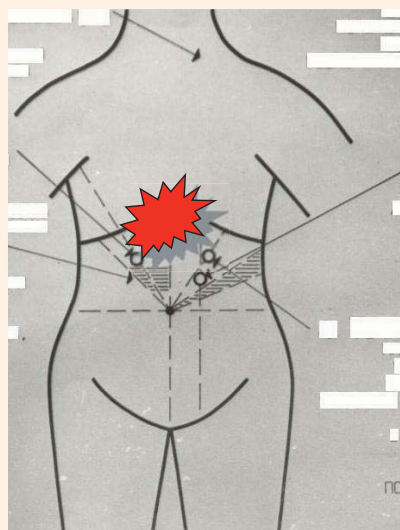
Профессор Е.К. Баранская подчеркнула, что многие детали патогенеза дискинезий остаются неясными, т.к. изучение двигательной функции ЖКТ в сопоставлении с секреторной функцией в мировой медицине только начинается. Однако, согласно современным данным, патогенез связан с нарушением координированной перистальтики на различных уровнях билиарных путей и возникновением спазма. Есть некоторые данные о том, что в области шейки ЖП развивается преходящая функциональная обструкция, вследствие которой объем сокращения оказывается недостаточным, меняется динамика сокращения, и болевые ощущения могут возникать даже при небольшом повышении давления в шейке.

Существенную роль в развитии дискинезий ЖП и СО играет литогенная желчь. Сократимость мышечных волокон и восприятие сигнала от холецистокининового рецептора нарушаются при перенасыщении холестерином. Более того, прохождение кристаллов желчи и микролитов вызывает повторную травматизацию сфинктеров, рефлекторный спазм и хроническое воспаление. Большую распространенность дискинезий желчных путей в наши дни можно

объяснить «эпидемией ожирения» и ассоциированной с ним тенденцией к образованию литогенной желчи.

Особое внимание было уделено сбору анамнеза, рекомендовано рассматривать взаимодействие отделов ЖКТ в целом, лишь условно разделяя его на функциональные субъединицы, учитывая функциональную взаимосвязь предшествующего и последующего отделов. Назвав главные нейротрансмиттеры билиарного тракта (нейроэндокринные гормоны и вагальную иннервацию; рис. 2), докладчик пояснила, что, например, в отношении СО предшествующим отделом является желудок, и функционирование билиарного тракта начинается со своевременного сокращения и расслабления пилорического сфинктера, а также со своевременного поступления пищи из желудка в луковицу двенадцатиперстной кишки и т.д. В норме в ответ на открытие пилорического сфинктера и попадание в двенадцатиперстную кишку трех компонентов – белков, жиров и соляной кислоты – происходит полноценный выброс I-клетками двенадцатиперстной кишки основного фермента – холецистокинина. Таким образом, для нормального функциони-

Рисунок 1. Билиарная боль (колика)



- висцеральная боль в эпигастрии
- разлитая, нарастающая
- иррадиация в зоны Захарьина – Геда
- связь с жирной пищей
- спонтанная
- ночная
- больной не находит места, мечется от боли
- симптом Мэрфи положительный
- лабораторные показатели в норме
- более 6 ч – риск о. холецистита и париетальной боли

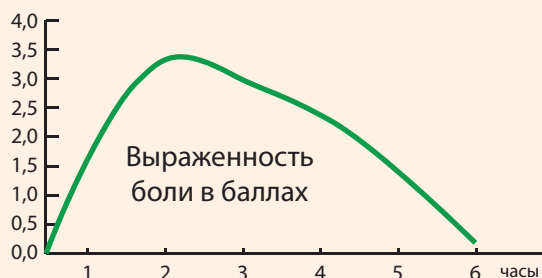
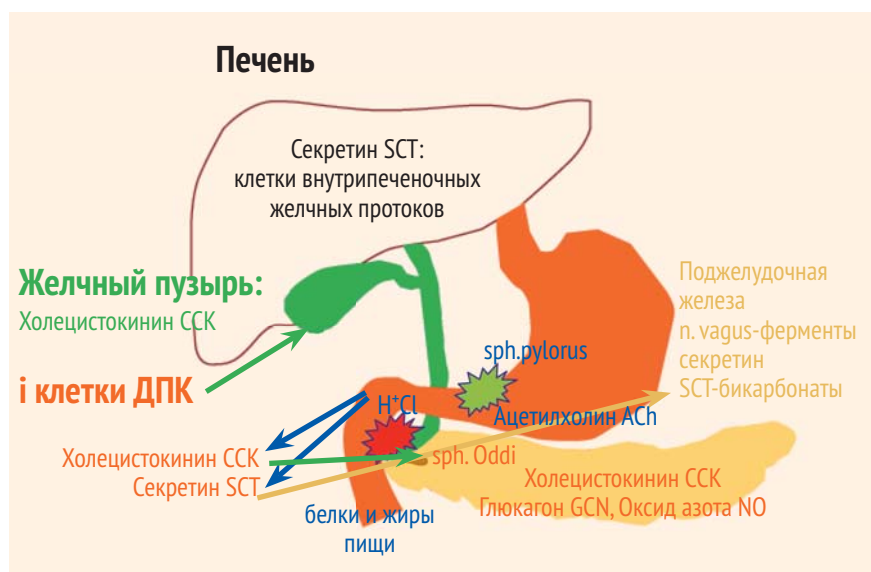


Рисунок 2. Главные нейротрансмиттеры билиарного тракта



рования билиарного тракта в рационе необходимы белки и соляная кислота, в связи с чем в настоящее время назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) должно проводиться строго по показаниям.

Обратившись к Римским критериям IV пересмотра (2016 г.; рис. 3), профессор Е.К. Баранская отметила появление нового раздела – «билиарная боль». В данном документе представлены диагностические критерии функциональных билиарных расстройств, сформулированные на основе анализа обширного клинического материала. Профессор подчеркнула, что Римские критерии касаются не острой гастроинтестинальной патологии, а хронических заболеваний, о чем свидетельствует не менее чем 3-месячное сохранение симптоматики.

Основными критериями дискинезии ЖП являются типичная билиарная боль, отсутствие камней/сладжа и других структурных изменений ЖП по данным УЗИ, а также дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП (<40%) по данным УЗ-холецистографии или билиосцинтиграфии; нормальный уровень печеночных ферментов, прямого билирубина, амилазы/липазы в крови.

В качестве критериев диагностики функционального расстройства СО билиарного типа выделяют типичную билиарную боль; повышение печеночных ферментов или расширение желчного протока; отсутствие камней в желчных протоках и других их структурных изменений, а также дополнительные подтверждающие признаки: нормальный уровень амилазы/липазы, характерные изменения по данным билиосцинтиграфии, манометрии СО.

К критериям диагностики функционального расстройства СО панкреатического типа относят атаки панкреатита в анамнезе (типичная панкреатическая боль, повышение активности амилазы/липазы в крови >3 норм, признаки острого панкреатита по данным методов визуализации); исключение других причин панкреатита; отсутствие

изменений по данным эндоУЗИ; дополнительным подтверждающим признаком являются характерные изменения по данным манометрии СО.

Впервые в Римских критериях IV пересмотра четко определен перечень органических патологий, в отношении которых нужно проводить дифференциальную диагностику, т. е. каждую из которых следует исключить при подозрении на функциональную патологию билиарного тракта (рис. 4).

Необходимо дифференцировать по клиническим признакам дискинезию желчных путей и другие заболевания, при которых также могут наблюдаться боли в верхнем отделе живота, а именно: синдром раздраженного кишечника (как правило, у больных с СРК может возникать боль в верхних и центральных отделах живота, в эпигастрии, может наблю-

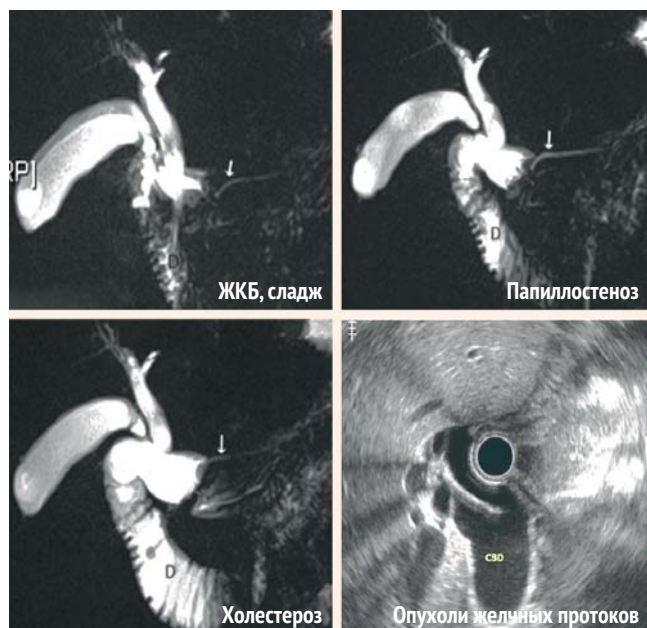
даться вздутие живота, но стул приносит облегчение больному, чего не происходит при билиарной боли); функциональную диспепсию; гастропарез; острый гастрит; диспепсию, ассоциированную с инфекцией, желчным гастритом; язвенную болезнь; симптоматическую язву желудка и двенадцатиперстной кишки; билиарный сладж; проявления ЖКБ (желчная колика, калькулезный холецистит, холедохолитиаз); паразитоз; панкреатит; заболевания тонкой и толстой кишки; спаянную болезнь, ишемическую болезнь сердца; плеврит; мочекаменную болезнь; костохондрит; радикуло- и миопатии.

Установление связи боли с определенными факторами помогает уже на раннем этапе диагностики. При четкой ассоциации боли с приемом пищи («ранняя» или

Рисунок 3. Римские критерии 2005, 2016 гг.

Rome IV	
Римские критерии III 2005 г.	Римские критерии IV 2016 г. E1. Билиарная боль
E1. Функциональное расстройство желчного пузыря	E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря
E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа	E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа
E3. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа	E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа
– Все признаки за последние 3 мес. при условии первого появления симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза – Отсутствие органических изменений, объясняющих боль МКБ10. 82.2. Дискинезия желчного пузыря и желчных протоков К 83.4. Спазм сфинктера Одди	

Рисунок 4. Дифференциальный диагноз. Органические заболевания



Дополнительные методы

- ЭндоУЗИ
- МР-ХПГ
- Динамическая билиосцинтиграфия

«поздняя») и облегчении при приеме антацидов/антисекреторных средств обоснован диагноз кислотозависимых заболеваний (язвенная болезнь, функциональное расстройство по типу синдрома эпигастральной боли, острый/хронический гастрит). При наличии дискинетического симптомокомплекса (чувства переполнения, тяжести в эпигастральной области после еды, тошноты, отрыжки) необходимо исключить заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки с синдромом нарушенной эвакуации (включая функциональное расстройство по типу постпрандиального дистресс-синдрома). Если появление или облегчение боли связано с дефекацией и прохождением газов, следует заподозрить заболевание кишечника. При связи боли с положением тела и болезненности при пальпации мест проекции нервных корешков и мышц в основе могут лежать мышечно-скелетные расстройства. Связь боли с приемом пищи и ее опоясывающий характер, предсказуемость появления/нарастания боли типичны для поражения поджелудочной железы.

Необходимо достоверно исключить холедохолитиаз. Кроме того, причиной приступов боли могут быть идиопатический рецидивирующий панкреатит или панкреатит другой этиологии. В подобных случаях решающую роль играют методы лучевой диагностики (МР-ХПГ, эндоУЗИ, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием). Распознать ранние стадии панкреатита с помощью методов лучевой диагностики сложно, поэтому необходимо продолжительное наблюдение за течением болезни;

иногда диагноз ставится по результатам эмпирической терапии, пробного панкреатического стентирования или эндоскопической папиллосфинктеротомии.

Неинвазивный метод билиосцинтиграфии может выявить нарушения пассажа желчи.

Учитывая сходство в локализации боли, следует исключить заболевания почек и рак толстой кишки. При ретростеральном распространении боли нужно исключить ишемическую болезнь сердца. Наблюдая пациента с функциональными расстройствами ЖП и СО, следует периодически пересматривать диагноз во избежание ошибочной трактовки симптомов.

Билиарный сладж является начальной стадией желчнокаменной болезни (ЖКБ), которая может вызвать билиарную колику или стать причиной функционального панкреатита (ранее его называли «идиопатический панкреатит», поскольку не имелось сведений о том, что сладж представляет собой осадок в желудке, забрасываемый в панкреатические протоки и вызывающий тяжелую патологию поджелудочной железы).

Значимой патологией желчного пузыря, подлежащей исключению, является холестероз (в англ. «множественный полипоз желчного пузыря»). Данная патология, представляя собой аденоматозные полипы желчного пузыря, является предопухоловой. Из-за сужения билиарных протоков опухоли вызывают боль и желтуху, развивающуюся стремительно. Пациентам с такой патологией показана операция. Вместе с тем при наличии так называемого «симптома ручья», когда желчь обтекает небольшую опухоль, появление желтухи может быть отсрочено.

Впервые в Римских критериях IV пересмотра четко определен перечень органических патологий, в отношении которых нужно проводить дифференциальную диагностику, т. е. каждую из которых следует исключить при подозрении на функциональную патологию билиарного тракта

Для исключения органической патологии должны проводиться следующие инструментальные методы исследования, определенные Римскими критериями IV:

■ **при подозрении на дискинезию ЖП:** УЗИ органов брюшной полости и стандартная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром двенадцатиперстной кишки и области фатерова сосочка. При наличии риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии;

■ **при подозрении на дискинезию СО:** УЗИ органов брюшной полости и стандартная ЭГДС с осмотром двенадцатиперстной кишки и области фатерова сосочка и магниторезонансная холангиопанкреатография. Учитывая неинвазивный характер исследования, целесообразно на первом этапе прибегать к магниторезонансной холангиопанкреатографии (МР-ХПГ). При наличии риска развития колоректальных опухолей показано проведение скрининговой колоноскопии.

Рисунок 5. Причины снижения фракции выброса желчного пузыря

1. Вторичные (по отношению к сочетанным заболеваниям)

Ожирение
Сахарный диабет
Атрофический гастрит с ахилией

2. Нарушения функции щитовидной железы

СРК, дисфункция сф.Одди
ЦП, ПБХ, ПСХ
ВЗК

3. Пищевые

Низкое содержание белка, жиров и клетчатки в рационе
Избыток углеводов в питании

4. Беременность

5. Лекарственные

Антиациды, антисекреторные препараты, антидепрессанты, контрацептивы, блокаторы кальциевых каналов

Воспаление – холецистит (некалькулезный)

Главная цель проведения УЗИ органов брюшной полости – исключение органической патологии: ЖКБ, новообразований печени, желчных путей, поджелудочной железы. Преходящее расширение холедоха ($>7-8$ мм) или панкреатического протока ($>3,5$ мм в головке) после приступа боли билиарного или панкреатического типа не противоречит диагнозу функционального расстройства сфинктера Одди, если другие признаки соответствуют этому диагнозу. Постоянно определяющееся расширение холедоха (≤ 8 мм) у пациентов, перенесших холецистэктомию, в отсутствие признаков механической обструкции и какой-либо симптоматики можно расценивать как адаптивные изменения после удаления желчного пузыря.

Также при УЗИ можно оценить фракцию выброса желчного пузыря (методом УЗ-холецистографии, однако это относится уже к уточняющим исследованиям).

Стандартная ЭГДС с осмотром двенадцатиперстной кишки, и в частности области фатерова сосочка, необходима для исключения язвенной болезни как возможной причины боли в животе, органических изменений фатерова сосочка (опухолей, явных воспалительных изменений, гиперплазии), периапулярных дивертикулов, инфильтрации стенки двенадцатиперстной кишки как органических причин билиарной или панкреатической боли.

Скрининговая колоноскопия проводится для исключения органических изменений толстой кишки; при отсутствии отягощенной наследственности она показана лицам в возрасте ≥ 50 лет.

К специальным, уточняющим исследованиям, не являющимся строго обязательными при дискинезии ЖП, относятся УЗ-холецистография, МР-ХПГ, эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ) панкреато-билиарной зоны, билиосцинтиграфия с ^{99m}Tc . Они проводятся в том случае, если на этапе обязательных исследований не удалось установить диагноз.

Порядок применения инструментальных исследований определяется алгоритмами диагностики.

Дискинезии как первичные патологии встречаются редко (за исключением детей и подростков), чаще всего они являются вторичной патологией. Среди причин снижения фракции выброса желчного пузыря (рис. 5): 1) вторичные: ожирение – системное заболевание, поражающее все системы, в том числе и билиарный тракт; сахарный диабет; атрофический гастрит; 2) нарушение функции щитовидной железы, комплекс болезней печени, аутоиммунных заболеваний кишки; 3) пищевые факторы – употребление фастфуда, отличающегося вредным сочетанием жиров и углеводов, способствующего развитию ожирения; 4) беременность, сопровождающаяся гипомоторной дискинезией или нарушением желчеотделения; 5) прием некоторых лекарственных препаратов. Профессор добавила, что к нарушению моторики желчевыводящих путей, помимо перечисленных факторов, приводит также сидячая работа.

При подозрении на функциональное расстройство желчного пузыря предложен следующий план обследования (рис. 6):

■ При типичной билиарной боли в отсутствие желчных камней необходимо назначить анализы ферментов печени, поджелудочной железы; провести исследования: ЭГДС, УЗИ.

■ При отсутствии органической патологии следует провести эндоУЗИ, позволяющее измерить диаметр общего желчного протока в миллиметрах и обосновать дискинезию желчного протока.

■ Оценить фракции выброса желчного пузыря и проходимость желчного пути с помощью динамической билиосцинтиграфии.

■ Если диагноз билиарной боли не подтверждается, больному необходимо дальнейшее обследование.

Рисунок 6. План обследования при подозрении на функциональное расстройство желчного пузыря

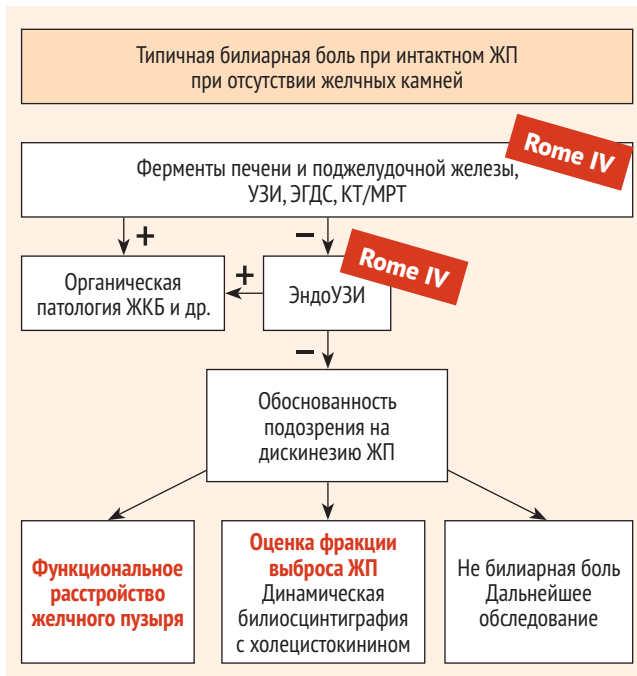


Рисунок 7. Клинический пример функционального расстройства желчного пузыря

Больная К. 32 лет, учитель, ИМТ 26 кг/м²

- Боль в правом подреберье, интенсивная, нарастающая
- Приступы после обильной, жирной, жареной пищи
- Симптом Мерфи слабоположительный
- Аутоиммунный тиреоидит 5 лет. Гипотиреоз. Тиреоидин. Т4 7,5 мкг%, N 5,5–11 мкг%, ТТГ 3,8 мкМЕ/мл N 0,4–4,2 мкМЕ/мл
- УЗИ: камней, сладжа не обнаружено
- Трансаминазы, амилаза, липаза – N

DS Функциональное расстройство желчного пузыря вторичного характера (на фоне сочетанного заболевания – аутоиммунного тиреоидита)



фракция выброса 27,5%
0 день



норма <30–40%



фракция выброса 49,3%
90 день



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

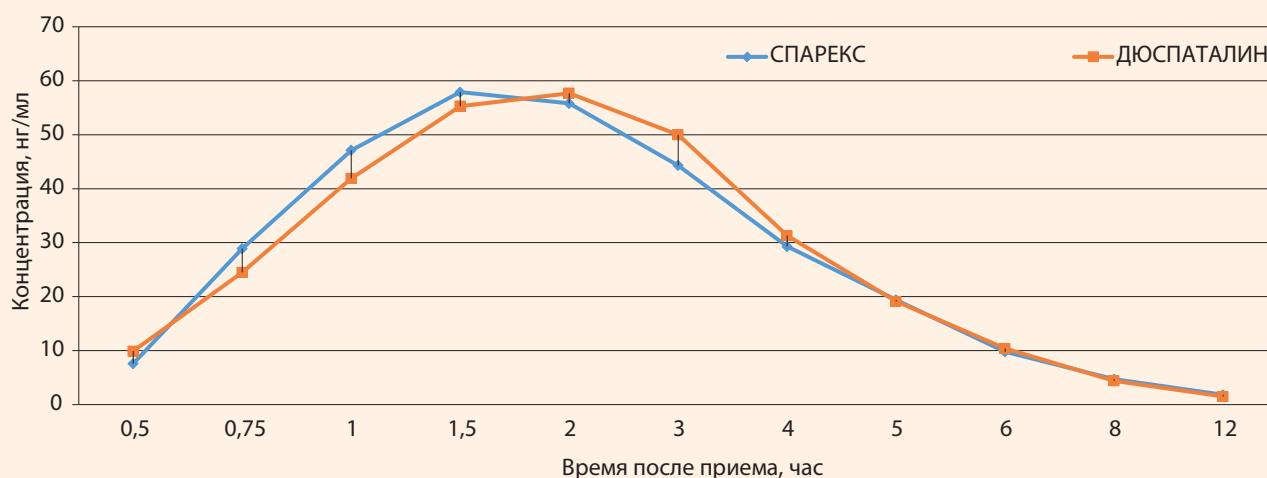
Больная 32 лет, с небольшим лишним весом. Испытывает типичную билиарную боль (как при ЖКБ): интенсивную, усиливающуюся, по поводу которой она вызывает скорую. Боль иррадирует в межлопаточную область и правую руку. При этом наблюдаются слабость, потливость, головокружение, тошнота. Прием пищи и лекарственных препаратов вызывает рвоту. Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит в течение 5 лет, гипотиреоз (компенсирован). УЗИ не выявило камней и сладжа, показатели ферментов в норме. Больной проводит исследование фракции выброса после лечения. Диагноз: функциональное расстройство желчного пузыря вторичного характера (рис. 7). В качестве эффективной комплексной терапии функциональных нарушений билиарного тракта Е.К. Баранская рекомендовала сочетание отечественных препаратов Спарекс® (мебеверин) и Эксхол® (урсодезоксихолевая кислота). Лечение проводится на фоне дробного приема пищи (каждые 3–4 часа) с умеренным содержанием жиров и достаточным содержанием белков. Через 3 месяца после такой терапии сократительная функция желчного пузыря была восстановлена.

Учитывая, что в основе дискинезии желчных путей и сфинктера Одди лежит «функциональная обструкция» желчеоттока/оттока панкреатического секрета, в качестве медикаментозной терапии первого ряда выступают спазмолитики. Во избежание нежелательных эффектов следует выбирать спазмолитики с максимальным селективным действием на ЖКТ и желчные пути.

Стандартное лечение включает назначение мебеверина, действие которого состоит в снижении проницаемости мембран гладкомышечных клеток для ионов натрия и вторично – для ионов кальция. Из-за блокирования наполнения депо внеклеточным кальцием отток калия из клетки является кратковременным и не приводит к развитию нежелательной гипотонии гладких мышц, нормализуется моторика кишечника. Действие препарата Спарекс® проявляется уже через 15 минут после приема. Режим назначения мебеверина: «по требованию» (при боли) – 200 мг внутрь, курсовое лечение по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 4–6 недель.

Спарекс® – миотропный спазмолитик, который действует непосредственно на гладкую мускулатуру и устраняет спазм, не влияя на перистальтику кишечника, при этом он не обладает антихолинергическими побочными эффектами, характерными для атропиноподобных веществ

Отмечен ряд особенностей отечественного препарата Спарекс® (рис. 8). Спарекс® полностью биоэквивалентен оригинальному препарату, механизм его действия хорошо изучен. Это миотропный спазмолитик, который действует непосредственно на гладкую мускулатуру и устраняет спазм, не влияя на перистальтику кишечника, при этом он не обладает антихолинергическими побочными эффектами, характерными для атропиноподобных

Рисунок 8. Биозквивалентность Спарекса® оригинальному препарату


веществ. Мебеверин рекомендован именно для длительного курсового лечения. Препарат доказал свою эффективность и безопасность в двойных слепых контролируемых рандомизированных исследованиях. Российский препарат Спарекс® выпускается в виде капсул пролонгированного действия (рис. 9): гелевый слой на поверхности полимерной матрицы регулирует высвобождение Мебеверина с заданной скоростью, что обеспечивает поддержание необходимой концентрации в разных отделах пищеварительного тракта на протяжении 12 часов. Таким образом, это позволяет уменьшить частоту приема, снизить вероятность развития побочных эффектов, что повышает комплаенс пациентов.

Рисунок 9. Механизм действия и фармакокинетика препарата Спарекс®

- Капсулы пролонгированного действия содержат полимерную матрицу, в которой равномерно распределено лекарственное вещество
- После приема капсулы на поверхности матрицы – гелевый слой, который регулирует высвобождение **мебеверина** с заданной скоростью, что обеспечивает необходимую концентрацию активного вещества в разных отделах ЖКТ в течение не менее 12 ч
- Уменьшается частота приема, вероятность побочных эффектов

Также широко применяются препараты урсодезокси-холевой кислоты (УДХК), способствующие снижению литогенности желчи и проявляющие противовоспалительное действие в эпителии и мышечном слое желчных путей (снижая активность циклооксигеназы-2 и перекис-

ного окисления), что способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Есть предположения, что УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину.

УДХК (Эксхол® 500 мг №50) назначается в виде курсового лечения: в дозе 10 мг/кг в 2 приема после еды на протяжении от 2 недель до 2 месяцев. Курс по решению врача можно повторить.

По современным данным, препараты УДХК нецелесообразно назначать при идиопатическом рецидивирующем панкреатите, который в трети случаев ассоциирован с дискинезией СО, т.к. под влиянием препарата возможно повышение панкреатической секреции, что в условиях нарушенного оттока может спровоцировать обострение панкреатита.

Препарат Эксхол®, в свою очередь, помогает наладить ток и улучшить состав желчи, делая ее более подвижной и менее вязкой. Препарат регулирует энтерогепатическую циркуляцию желчи, при этом купируя спазм. Кроме того, Эксхол® имеет очень удобную дозировку и выпускается в форме делимой таблетки, специально разработан для гибкого дозирования препарата, что повышает приверженность пациентов терапии. Эксхол® 500 мг принимают однократно перед сном. Препарат прошел исследование на биозквивалентность референтному препарату (рис. 10). Эксхол® может использоваться не только для лечения дискинезии желчевыводящих путей, но и при всех состояниях, при которых назначают другие препараты УДХК (рис. 11). Именно посредством улучшения биохимического состава и качества желчи Эксхол® устраняет спазм сфинктера Одди и снимает боль, ассоциированную с этой патологией, уменьшая внутрипротоковую гипертензию. Таким образом, в качестве основной схемы лечения было рекомендовано сочетание препаратов Спарекс® и Эксхол® в комплексе с регулярным питанием (рис. 12)

Профессор Е.К. Баранская подчеркнула, что, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, лечение дискинезий желчного пузыря и желчных

Рисунок 10. Соответствие Эксхол® референтным препаратам, содержащим УДХК

Эксхол® биоэквивалентен с референтными препаратами, содержащими УДХК¹

Усредненная динамика концентрации урсодезоксихолевой кислоты после приема сравниваемых препаратов (в линейных координатах)¹



Производитель Эксхол®

- Российская фармацевтическая компания с собственной высокотехнологичной производственной базой
- Производство по стандартам GMP

¹ Клиническая база исследования: Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская Мариинская больница», г. Санкт-Петербург

путей должно носить комплексный характер и включать диету, избавление от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), негативно влияющих на регуляцию перистальтики и состояние соседних органов. Желательно исключить прием препаратов, меняющих перистальтическую активность и желчеотделение (в частности, эстрогенов), нормализовать режим труда и отдыха, провести санаторно-курортное лечение.

Консервативное лечение проводится амбулаторно, однако при частых и выраженных приступах неясной этиологии целесообразна госпитализация для верификации диагноза и тяжелых сопутствующих заболеваний. В случае неэффективности медикаментозной терапии дисфункции СО следует рассмотреть вопрос об эндоскопическом вмешательстве – папиллосфинктеротомии.

В период обострения целесообразно придерживаться основных принципов диетического питания, исключая механическое, термическое и химическое раздражение слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ. Характер питания может быть приближен к диете №5 по М.И. Певзнеру, желательно принимать пищу каждые 3 часа, ограничить содержание животных жиров, жареного, экстрактивных веществ, пряностей и т. д. В течение 1,5–2 ч после приема пищи следует избегать наклонов и горизонтального положения. Полезны кисломолочные нежирные продукты, каши на воде или молоке низкой жирности, бананы, печеные яблоки, картофельное пюре, овощные супы, отварное мясо, прием минеральной воды в дегазированном и подогретом виде. Вне периода обострения диета расширяется, и при хорошей переносимости питание строится на обычных рациональных принципах. Важно принимать пищу не спеша, в спокойной обстановке.

Учитывая возможное влияние психоэмоционального состояния на регуляцию моторики и висцеральной чувствительности, следует обратить внимание на нормализацию сна, режима дня, обеспечение достаточного отдыха.

Профессор добавила, что, согласно принятым Рекомендациям, для купирования приступов боли при обоснованном диагнозе дискинезии допустимо применять нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В случае частых рецидивов боли с невропатическим компонентом возможно назначение трициклических антидепрессантов. Также предполагается, что проявления дискинезии желчных путей уменьшает коррекция психоэмоционального состояния. Целесообразно проводить тестирование пациентов по шкале тревоги, депрессии и соматизации, прибегая при выявлении отклонений к психологическому консультированию.

Рисунок 11. Эксхол® 500 мг, показания к назначению

- первичный билиарный холангит и другие холестатические поражения печени при отсутствии декомпенсации
- хронические гепатиты различного генеза
- неалкогольный стеатогепатит
- алкогольная болезнь печени
- ПСХ
- медикаментозная литотрипсия
- дискинезии желчевыводящих путей
- муковисцидоз
- билиарный рефлюкс-гастрит

Перейдя к более детальному рассмотрению патологии сфинктера Одди, профессор Е.К. Баранская отметила, что большинство пациентов с этим заболеванием перенесли холецистэктомию, в то время как другие самостоятельные болезни сфинктера Одди встречаются крайне редко (опухоли и прочее). Профессор пояснила, что у здорового человека в ответ на выброс холецистокинина происходит активный выброс желчи в двенадцатиперстную кишку, при этом поток желчи ламинарный, без завихрений. После холецистэктомии при прохождении агрессивной желчи по протокам пассивным непрерывным пассажем слизистая теряет гладкость, вследствие чего развивается эндотелиальная дисфункция желчных протоков, что чаще всего лежит в основе дисфункции сфинктера Одди.

Безусловно, при наличии камней в желчном пузыре операция является безальтернативным высокоэффективным вмешательством, сберегающим жизнь. Выздоровление пациентов отмечается в 70% случаев. Рецидив боли наблюдается у каждого третьего, в 30% случаев возникает дисфункция сфинктера Одди, через 10–15 лет в 30% случаев развивается рецидив тяжелой билиарной боли. Она может быть связана не только с билиарной патологией, но и с ГЭР, панкреатитом, СРК, пептическими язвами, возникшими на фоне инфекции *Helicobacter pylori*. В России дисфункцию сфинктера Одди принято называть постхолецистэктомическим синдромом, в то время как в англоязычной гастроэнтерологической литературе к данному синдрому относят только состояния, связанные непосредственно с операцией (гемобилия, стриктура, оставленные в протоках камни, шовный материал и прочее). С холецистэктомией ассоциированы также билиарный химический рефлюкс, гастрит, ГЭР, билиарная диарея.

Холецистэктомия очень популярна в США и Великобритании, т. к. быстро дает положительные результаты, хотя в отдаленном будущем провоцирует дисфункцию сфинктера Одди. В связи с этим в России при функцио-

Рисунок 12. Спарекс® (Мебеверин) и Эксхол® (УДХК) в комплексной терапии функциональных нарушений билиарного тракта

Схема лечения

- Питание – регулярный прием пищи каждые 3–4 ч – порции ~ 300 мл, белки, умеренное содержание жиров
- Эксхол® 500 10–15 мг/кг/сут, вся доза однократно перед сном. Курс: 3–6 месяцев
- Спарекс® 200 мг 2 раза в сутки. Курс: 4–6 недель

нальной патологии билиарного тракта назначается консервативное лечение.

В заключение профессор Е.К. Баранская отметила, что в отношении функциональных расстройств билиарного тракта Римские критерии VI пересмотра приобрели большую клиническую направленность и четко обозначили диагноз исключения – желчнокаменную болезнь. Кроме того, они предписывают оценивать функции билиарного тракта, принимая во внимание количественные показатели клинических наблюдений, лабораторных исследований, структурных изменений, функциональных проб (т. е. фиксировать длительность заболевания, продолжительность приступа, исход билиарных колик; определять активность ферментов печени и поджелудочной железы; измерять диаметр общего желчного протока, с помощью МРХПГ и эндоУЗИ устанавливать объем фракции выброса желчного пузыря и время его опорожнения). В свою очередь, исключение единичной билиарной боли из дисфункции сфинктера Одди позволяет избежать ненужных инструментальных исследований и сфинктерэктомий.



Подготовила Ксения Кириллова

Спарекс®

Мебеверин



БЫСТРО И НАДОЛГО СНИМАЕТ СПАЗМЫ И БОЛЬ В ЖИВОТЕ



Российский препарат с уникальной технологией матричного высвобождения лекарственного вещества¹



Действует через 15 минут и в течение 12 часов^{1,2}



Разрешен детям с 12 лет¹



Европейская субстанция от ведущих производителей (Moehs Cantabra S. L., Spain)³



Доступная цена⁴



КАНОНФАРМА
продакшн
www.canonpharma.ru

Реклама

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА.
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫМ ХОНДРОПРОТЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ

Цель работы. Изучение изменений некоторых показателей системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, липидного спектра на фоне длительной терапии комбинированным хондропротективным препаратом АРТРА у больных остеоартрозом коленных суставов (ОА).

Методы. В открытое проспективное исследование для изучения влияния КХП были включены 24 пациента с остеоартрозом коленных суставов с I–III рентгенологической стадией заболевания (по Келлгрену и Лоуренсу, 1957) в возрасте $41,8 \pm 6,1$ лет. В сыворотке и эритроцитах определялись следующие показатели: начальные продукты ПОЛ (диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ)) в гептановой и изопропанольной фазе (метод И.А. Волчегорского и соавт., 1989); промежуточные интермедианты (тест с тиобарбитуровой кислотой в модификации Л. И. Андреевой с соавт., 1988); каталазная активность (метод М.А. Королюк с соавт., 1988); антиокислительная активность плазмы (метод М.И. Промыслова, 1990); перекисная резистентность эритроцитов (Г.А. Яровая, 1987). Определялось количественное содержание общего холестерина, холестерин-липопротеидов низкой плотности, очень низкой плотности, высокой плотности, триглицеридов с использованием готовых стандартизированных наборов CORMEY (Германия). Состояние больных и лабораторные показатели оценивали до проведения исследования, через 12 и 24 нед. приема КХП. Изменения изучаемых показателей документировано после 24-недельного курса. Установлено торможение процессов липопероксидации в виде снижения показателей первичных продуктов и промежуточных интермедиантов в сыворотке и эритроцитах. Показано возрастание антиоксидантной защиты (повышение активности каталазы сыворотки крови и эритроцитов и общей антиокислительной активности сыворотки крови). У пациентов отмечалось снижение концентрации общего холестерина и холестерин-липопротеидов низкой плотности.

Вывод. Установлены позитивные эффекты влияния АРТРА на систему «ПОЛ-антиоксидантная защита и липидный спектр» у больных ОА через 24 недели приема препарата.

Ключевые слова: остеоартроз, хондропротекторы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

E.Yu. ALEKSENKO, Yu.F. GATIYATOV

Chita State Medical Academy

CHANGE OF ANTIOXIDANT PROTECTION INDICATORS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN THE COURSE OF THE TREATMENT WITH A COMBINED CHONDROPROTECTIVE DRUG

Objective of the study. The study of changes in some parameters of the lipid peroxidation system - antioxidant protection, lipid spectrum in the course of the long-term therapy with the combined chondroprotective drug ARTRA in patients with knee osteoarthritis (OA)

Methods. 24 patients with osteoarthritis of the knee joints with 1-3 X-ray stage of the disease (Kellgren and Lawrence, 1957) at the age of 41.8 ± 6.1 years were included in an open prospective study to evaluate the effects of CCD. The following indicators in serum and erythrocytes were determined: initial products of LPO (diene conjugates (DC), ketodienes and conjugated trienes (KD and CT)) in the heptane and isopropanol phase (the method of I.A. Volchegorsky, et al, 1989); intermediates (thiobarbituric acid test modified by L.I. Andreeva, et al, 1988); catalase activity (the method of M.A. Korolyuk et al., 1988); antioxidant activity of plasma (the method of M. Promyslov, 1990); peroxide erythrocyte resistance (G.A. Yarovaya, 1987). The quantitative determination of serum total cholesterol, low-density, very-low-density, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides was carried out using the ready-made CORMEY standardized sets (Germany). The patients' condition and laboratory parameters were evaluated before the study, in 12 and 24 weeks after CCD was taken. Changes in the examined indicators were documented after a 24-week course. The inhibition of lipid peroxidation processes in the form of a decrease in the primary products and intermediates in the serum and erythrocytes was established. The study showed an increase in antioxidant protection (increased activity of blood serum catalase and erythrocytes and total antioxidant activity of blood serum).

The patients' tests showed a decrease in the concentration of total cholesterol and cholesterol of low-density lipoproteins.

Conclusion. The study demonstrated the positive impact of ARTRA on the LPO-antioxidant protection system and the lipid spectrum in patients with OA following the 24-week administration.

Keywords: osteoarthritis, chondroprotectors, lipid peroxidation, antioxidant protection.

ВВЕДЕНИЕ

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) имеют большое значение в жизнедеятельности клеток и тканей. Исследование роли реакций свободнорадикального окисления в развитии заболеваний суставов продолжает изучаться [1–3]. Развитие окислительного стресса рассматривают как результат нарушения баланса между продукцией оксидантов и активностью системы антиоксидантной защиты. Общеизвестно, что прооксидантный статус клетки – это необходимое условие для ее пролиферации, в которой принимает участие перекись водорода [1, 4]. На фоне усиления процессов липопероксидации у больных остеоартрозом (ОА) констатируется снижение антиоксидантной защиты (АОЗ) [2].

В многочисленных исследованиях, проведенных в последнее десятилетие, был продемонстрирован болезнь-модифицирующий эффект хондроитин сульфата и глюкозамина

Свободные радикалы, реагируя с ненасыщенными липидными мембранами, способствуют образованию липидных перекисей, окисляя восприимчивые группы белков и нуклеиновых кислот [5]. Избыток активных форм кислорода негативно влияет на все клеточные структуры сустава. Появляются разные клоны хондроцитов как с низким, так и с высоким уровнем окислительных процессов, что приводит к неполноценной репарации хряща [1, 2]. С прогрессированием ОА уменьшается содержание глюкозамингликанов и протеогликанов в матриксе хряща. Хондроциты, наряду с коллагеном II типа, начинают синтезировать коллаген I типа, несвойственный хрящевой ткани. В матриксе хрящевой ткани происходит потеря хондроитин сульфата и гиалуроновой кислоты [1, 6].

Остеоартроз является самым распространенным заболеванием суставов. Частота ОА коленных и тазобедренных суставов среди взрослого населения в РФ составляет 13% по данным эпидемиологических исследований. Заболевание коррелирует с возрастом, чаще развивается после 30–35 лет [7, 8]. По данным ВОЗ, среди основных причин нетрудоспособности у женщин ОА коленных суставов находится на 4-м и у мужчин на 8-м месте [9]. Последние достижения в изучении патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ОА наметили определенный прогресс в лечении заболевания. Широкое применение в лечении ОА нашли структурные аналоги хряща, к которым относятся хондроитин сульфат и глюкозамин, рекомендации по использованию которых имеют высокий уровень доказательности [9–11]. В многочисленных исследованиях, проведенных в последнее десятилетие, был продемонстрирован болезнь-модифицирующий эффект хондроитин сульфата и глюкозамина [7, 9, 10, 12]. Применение этих препаратов в комбинации оказывает многофакторное воздействие на различные звенья патогенеза забо-

левания. По данным литературы, противовоспалительный эффект хондроитин сульфата связывают с подавлением активности супероксидных радикалов, экспрессии провоспалительных цитокинов и лизосомальных ферментов [10, 13–15].

Цель работы: изучение изменений некоторых показателей системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, липидного спектра на фоне длительной терапии комбинированным хондропротективным препаратом у больных остеоартрозом коленных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование для изучения влияния препарата Артра® (хондроитина сульфат натрия 500 мг и глюкозамина гидрохлорид 500 мг, производитель «Юнифарм Инк», США) были включены 24 пациента. У всех был остеоартроз коленных суставов, I–III рентгенологическая стадия заболевания (по Келлгрэну и Лоуренсу, 1957) [7]. Диагноз был установлен на основании классификационных критериев остеоартроза ACR (Альтман и соавт., 1991) [16]. Средний возраст пациентов составил $41,8 \pm 6,1$ лет, среди них мужчин было 7, женщин – 17. Продолжительность заболевания составляла $4,5 \pm 3,9$ года. Индекс массы тела был $23,6 \pm 3,2$. В исследовании не участвовали больные с сопутствующей ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, с ожирением, заболеваниями крови, хроническим алкоголизмом, злокачественными новообразованиями, острой и хронической бронхолегочной патологией и заболеваниями почек и т.д. Больные включались в обследование по мере обращения по поводу заболевания в диагностическую поликлинику на базе Клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» в 2010 г., у всех получено информированное согласие на участие в проводимой работе. До начала исследования больные не принимали препараты глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата. При первом обращении 13 из 24 пациентов по поводу болевого синдрома использовали нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, мелоксикам, целекоксиб). Прием противовоспалительных препаратов был курсовым в течение 7–10 дней или ситуационным при болевом синдроме.

Противовоспалительный эффект хондроитин сульфата связывают с подавлением активности супероксидных радикалов, экспрессии провоспалительных цитокинов и лизосомальных ферментов

Помимо общеклинического, пациентам проводилось обследование методом перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Кровь забирали у обследуемых из вены локтевого сгиба утром в положении сидя в пробирку с ЭДТА в конечной концентрации 1 мг/мл. Эритроцитарную массу трижды

отмывали забуференным изотоническим раствором натрия хлорида, затем гемолизировали дистиллированной водой в соотношении 1:5, где 1 – это объем воды, 5 – объем эритроцитов. В плазме крови изучались концентрация общих липидов, количество липидов с кратными связями, диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ), ТБК-активных продуктов, активность каталазы и суммарная антиоксидантная активность (АОА). Эритроциты служили средой, где проводилось изучение их перекисной резистентности, активности каталазы и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой.

Нарушения липидного обмена, накопление продуктов ПОЛ, в первую очередь о-ЛПНП-обмена, играют существенную роль в развитии и прогрессировании ОА

В основу определения начальных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ)) в гептановой и изопропанольной фазе был взят метод И.А. Волчегорского и соавт. (1989) [17].

Для исследования уровня промежуточных интермедиант свободнорадикального окисления липидов использовали тест с тиобарбитуровой кислотой в модификации Л.И. Андреевой с соавт. (1988) [18].

Состояние АОЗ определяли по каталазной активности в сыворотке и эритроцитах крови по методу М.А. Королюк с соавт. [19], по антиокислительной активности плазмы (АОА) с использованием метода М.И. Промышлова [20]. Перекисную резистентность эритроцитов (ПРЭ) изучали согласно описанию Г.А. Яровой [21] и выражали в процентах гемолизированных клеток.

Определялось количественное содержание общего холестерина (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с использованием готовых стандартизированных наборов CORMEY (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10. Применялись методы непараметрической статистики. Для описания количественных признаков определялись средние величины (М), стандартное отклонение (SD). При использовании методов непараметрической статистики определялись медиана, межквартильный интервал (от 25%

до 75%). Достоверность различий оценивалась с помощью U-критерия Манна. При парном сравнении количественных признаков (до и после лечения) использовался критерий Вилкоксона. Критерий χ^2 использовался для сравнения частот бинарного признака, при малых значениях частот вводилась поправка Йетса на непрерывность. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По дизайну работы было запланировано три визита пациентов. Состояние и лабораторные показатели оценивали до проведения исследования, через 12 и 24 недели приема хондропротектора. Комбинированный хондропротективный препарат принимался по общепринятой схеме: по 1 таблетке 2 раза в день – первые три недели, затем по 1 таблетке в день до 6 месяцев. Во время проведения исследования ни один пациент не прекратил прием препарата. Побочные проявления в виде диареи и метеоризма (3–4 раза в сутки) наблюдались у 2 больных через 5 дней приема препарата. Лечение не прекращалось, при последующем наблюдении дисфункция желудочно-кишечного тракта исчезла.

На фоне терапии КХП зарегистрировано изменение показателей системы ПОЛ-антиоксидантной защиты у всех обследуемых больных. При изучении представленных параметров через 12 недель лечения (2-й визит)

Таблица 1. Динамика параметров системы «ПОЛ-АОЗ» у больных остеоартрозом при терапии препаратом АРТРА (медиана, 25-й – 75-й процентиля)

Показатель		Визиты		Уровень статистической значимости
		1 (до лечения)	3 (через 24 недели)	
Гептановая фаза	ДК (DE ₂₃₂ на мг липидов)	3,644 [3,498–3,846]	3,413 [3,287–3,64]	$p_{1-3} = 0,03$
	КД и СТ (DE ₂₇₈ на мг липидов)	0,288 [0,272–0,313]	0,248 [0,231–0,288]	$p_{1-3} = 0,046$
Изопропан. фаза	ДК (DE ₂₃₂ на мг липидов)	1,638 [1,546–1,789]	1,416 [1,342–1,609]	$p_{1-3} = 0,03$
	КД и СТ (DE ₂₇₈ на мг липидов)	1,111 [1,033–1,299]	1,048 [1,006–1,11]	$p_{1-3} = 0,043$
Сыворотка	ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	1,88 [1,8–1,95]	1,7 [1,7–1,8]	$p_{1-3} = 0,021$
	АОА, %	11,8 [11,4–12,1]	12,1 [11,5–12,5]	$p_{1-3} = 0,045$
	Каталаза, нмоль/с*мг белка	2 [1,9–2,05]	2,1 [2,1–2,2]	$p_{1-3} = 0,047$
Эритроциты	Каталаза, нмоль/с*мг эритроц. белка	11,9 [11,7–12,3]	12,3 [12–12,8]	$p_{1-3} = 0,006$
	ТБК-активные продукты, мкмоль/мг	68,3 [68,1–70,8]	66,4 [64,8–67,5]	$p_{1-3} = 0,01$
	ПРЭ, %	6,1 [5,6–6,8]	5,1 [4,8–6,3]	$p_{1-3} = 0,039$

Таблица 2. Сравнительная характеристика липидного спектра больных ОА до лечения и после терапии комбинированным препаратом АРТРА (медиана, 25-й – 75-й процентиля)

Показатель	Визиты		Уровень статистической значимости
	1 (до лечения)	3 (через 24 недели)	
ОХ, ммоль/л	4,74 [4,14–5,26]	4,14 [3,76–4,61]	$p_{1-3} = 0,016$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,74 [2,37–3,22]	2,12 [1,79–2,37]	$p_{1-3} = 0,002$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,83 [0,65–0,99]	0,76 [0,65–0,88]	$p_{1-3} = 0,53$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,14–1,22]	1,2 [1,18–1,21]	$p_{1-3} = 0,84$
ТГ, ммоль/л	1,81 [1,43–2,17]	1,67 [1,43–1,93]	$p_{1-3} = 0,62$

значимых изменений не было выявлено. Однако через 24 недели приема препарата констатируется изменение всех изучаемых показателей. В представленной *таблице 1* отражена динамика системы «ПОЛ-АОЗ» до начала терапии и после 24 недель приема препарата. Содержание начальных и промежуточных продуктов ПОЛ значительно снижалось. Обнаружены изменения ДК, КД и СТ в гептановой и изопропанольной фазах, ТБК-активных продуктов в сыворотке и эритроцитах больных ОА. Вместе с этим зафиксирована активация показателей антирадикальной защиты. Возрастают средние величины каталазы сыворотки и эритроцитов. Увеличилась антиокислительная активность сыворотки и уменьшилось количество гемолизированных эритроцитов (повысилась перекисная резистентность эритроцитов). Подавление свободнорадикального окисления и усиление антиоксидантной защиты было расценено как один из механизмов действия комбинированного хондропротективного препарата.

Была зафиксирована динамика величин липидного спектра у больных ОА после 24-недельного приема комбинированного хондропротектора. В группе больных значения общего холестерина исходно колебались от 3,65 до 6,25 ммоль/л. Дислипидемия определялась нередко при нормальном уровне ОХ в виде увеличения содержания ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Эти изменения наблюдались как у женщин, так и у мужчин, различий между группами по гендерному признаку не установлено. При дислипидемии возникает высокая вероятность модифицирования ЛПНП, превращения их в окисленные липиды вследствие активации процессов липопероксидации. Окисленные ЛПНП, в свою очередь, приводят к усилению проницаемости эндотелия и высвобождению биологически активных веществ.

Как видно из *таблицы 2*, через 24 недели терапии отмечена позитивная динамика показателей ОХ, ХС

ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ. Концентрация ХС ЛПВП не претерпела каких-либо изменений на фоне приема КХП. Наиболее значимо уменьшились уровни ОХ и ХС ЛПН. Содержание ОХ снизилось на 12,6%, а ХС ЛПНП – на 25,8%. Значения ТГ и ХС ЛПОНП также однонаправленно изменились, но различия не достигли значимых различий по сравнению с контролем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования перекисного метаболизма в сыворотке и эритроцитах крови у пациентов с ОА коленных суставов отражают влияние медикаментозной терапии на активность локального и общего воспаления. На местном уровне хондроитин сульфат, подавляя лизосомальные ферменты, которые освобождаются при фагоцитозе и элиминации продуктов деградации суставного хряща, уменьшает интенсивность реакций перекисного окисления липидов. Снижение содержания активных форм кислорода приводит к изменению метаболизма арахидоновой кислоты, принимающей активное участие в реализации воспалительных механизмов при ОА [2, 6, 8]. Подавление свободнорадикального окисления и синергичного действия ферментов является одним из механизмов действия хондропротективного препарата. Полученные данные согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых было обнаружено повышение содержания малонового диальдегида в условиях снижения антиоксидантной защиты у больных ОА [22].

Проведя анализ результатов исследования, можно утверждать, что у больных ОА документируются относительная гиперхолестеринемия и дислипидемия. В настоящее время неизвестно, вызывают ли эти изменения липидного спектра повреждения суставного хряща через сосудистый механизм. Возможно, связь между повреждением хрящевой ткани и нарушением липидного состава сыворотки у больных ОА есть результат воспалительного процесса или еще неизученного механизма [14].

В результате длительного приема препарата АРТРА® больными остеоартрозом коленных суставов установлено торможение процессов липопероксидации в виде изменения показателей первичных продуктов и промежуточных интермедиантов в сыворотке и эритроцитах

Davies-Tuck M. L. с соавт. (2009) при наблюдении за 148 женщинами (40–67 лет) без признаков ОА (гонартроза) в течение двух лет продемонстрировал, что выявление новых костно-мозговых изменений на МРТ коленных суставов ассоциируется с высокими уровнями ОХ ($p = 0,048$) и ТГ ($p = 0,01$), но не с концентрациями ХС ЛПВП ($p = 0,93$) [23]. Исследователи расценивают полученные данные как подтверждение того, что сосудистая патология играет важную роль в патогенезе ОА и нацеливает разработку патогенетической терапии на снижение уровня холестерина для уменьшения клинической симптоматики.

Активация процессов липопероксидации и дислипидемия, выявленные при исследовании у больных ОА, могут приводить к модификации липопротеинов низкой плотности, в результате чего образуются о-ЛПНП [3, 4]. Последние имеют повышенную иммуногенность, результатом чего является образование антител к ним. Антитела к о-ЛПНП являются фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний: системных васкулитов, болезней соединительной ткани и др. [1, 3–5]. В последние годы появились данные, подтверждающие участие о-ЛПНП в патогенезе ОА. Проведенные исследования доказывают, что о-ЛПНП и антитела к ним инициируют апоптоз хондроцитов и снижение синтеза протеогликанов [3, 15, 22]. Таким образом, нарушения липидного обмена, накопление продуктов ПОЛ, в первую очередь о-ЛПНП-обмена, играют существенную роль в развитии и прогрессировании ОА.

ВЫВОДЫ

В результате длительного приема препарата АРТРА® больными остеоартрозом коленных суставов установлено торможение процессов липопероксидации в виде изменения показателей первичных продуктов и промежуточных интермедиантов в сыворотке и эритроцитах. Отмечено возрастание антиоксидантной защиты (повышение активности каталазы сыворотки крови и эритроцитов и общей антиоксидантной активности сыворотки крови). Наряду с этим, выявлен позитивный сопутствующий эффект комбинированного хондропротективного препарата в виде уменьшения концентраций ОХ и ХС ЛПНП в сыворотке крови больных ОА.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. М.: Медицина, 2005: 51–56. /Zborovskaya IA. Rheumatic diseases and antioxidant system. M.: Medicine, 2005: 51–56.
- Новиков В.Е. Хондропротекторы. *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2010, 8(2): 41–47. /Novikov VE. Chondroprotectors. *Obzory Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoy Terapii*, 2010, 8 (2): 41–47.
- Зборовский А.Б., Заводовский Б.В., Никитина Н.В. и др. Клинико-патогенетическое значение нарушений липидного обмена у больных остеоартрозом. *Вестник ВолГМУ*, 2010, 3(35): 69–71. /Zborovsky AB, Zavodovsky BV, Nikitina NV, et al. Clinical and pathogenetic significance of lipid metabolism disorders in patients with osteoarthritis. *Vestnik VolGМУ*, 2010, 3 (35): 69–71.
- Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Тверь: Триада, 2006: 558–665. Titov VN, Lisitsyn DM. Fatty acid. Physical chemistry, biology and medicine. Tver: Triada, 2006: 558–665.
- Зборовский А.Б., Заводовский Б.В., Никитина Н.В. и др. Лечение остеоартроза в зависимости от уровня окисленных липопротеинов и антител к ним. *Доктор Ру*, 2010, 3(54): 49–52. Zborovsky AB, Zavodovsky BV, Nikitina NV et al. Treatment of osteoarthritis depending on the oxidized lipoproteins and antibodies level. *Doktor Ru*, 2010, 3 (54): 49–52.
- Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. *PMЖ*, 2014, 3: 1–4. Shostak NA. Osteoarthritis: topical issues of diagnosis and treatment. *PMJ*, 2014, 3: 1–4.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Н. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 240–252. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Edited by Nasonov EN. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 240–252.
- Allen KD, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(3): 276–283.
- Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза. *Современная ревматология*, 2012, 2: 59–64. Lygina EV. Chondroprotectors in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2012, 2: 59–64.
- Арабидзе Г.Г., Желваков С.В. Остеоартроз. Часть II. *Terapevt*, 2010, 7: 65–74. / Arabidze GG, Zhelvakov SV. Osteoarthritis. Part II. *Terapevt*, 2010, 7: 65–74.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, 75(1): 37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
- Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium medicum*, 2009, 1: 5–8. Nasonova VA. Osteoarthritis: a problem of polymorbidity. *Consilium medicum*, 2009, 1: 5–8.
- Хитров Н.А. Современные пути лечения остеоартроза. *PMЖ*, 2009, 17(21): 1453–1457. /Khitrov NA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. *PMJ*, 2009, 17 (21): 1453–1457.
- Punzi L, Oliviero F, Ramonda R. New horizons in osteoarthritis. *Swiss. Med. Wkly*, 2010, 140: 13098.
- Davies CM, Guilak F, Weinberg JB et al. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1-mediated DNA damage associated with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(5): 624–630.
- Altman R, Alarcon G, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*, 1991, 34: 505–514.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*, 1989, 1: 127–131.
- Volchegorsky IA, Nalimov AG, Yarovinskiy BG, Livshits RI. Comparison of different approaches to the determination of LPO products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*, 1989, 1: 127–131.
- Андреева Л.И., Кожемякин Л.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*, 1988, 11: 41–46. /Andreeva LI, Kozhemyakin LA. Modification of the method for determining lipid peroxides with the thiobarbituric acid test. *Laboratornoe Delo*, 1988, 11: 41–46.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*, 1988, 1: 16–19. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe Delo*, 1988, 1: 16–19.
- Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови. *Вопросы медицинской химии*, 1990, 36(4): 90–92. Promyslov MSh, Demchuk ML. Modification of the method for determining the total antioxidant activity of blood serum. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*, 1990, 36 (4): 90–92.
- Яровой Г.А. Исследование показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов: метод, рекомендации ЦОЛИУВ. 1987. М.: 1987: 24. /Yarovyoy GA. Investigation of lipid metabolism and lipid peroxidation: methodic recommendations of Central Order of Lenin Physicians' Continuing Education Institute. 1987, Moscow: 1987: 24.
- Afonso V, Champy R, Mitrovic D et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(4): 324–329.
- Davies-Tuck ML, Hanna F, Davis SR et al. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women – a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 2009, 11: 181.

Так бывает, что **СКОВАННОСТИ И БОЛИ** не бывает

АРТРА® **МСМ**
ФОРТЕ

Хондроитина сульфат натрия 400 мг
Глюкозамина гидрохлорид 500 мг
Метилсульфонилметан 300 мг
Гиалуроновая кислота 10 мг

АРТРА®

Хондроитина сульфат натрия 500 мг
Глюкозамина гидрохлорид 500 мг



**ЗДОРОВЬЕ
СУСТАВОВ
ЛЕГКОСТЬ
ДВИЖЕНИЯ**



ПОШАГОВАЯ ТЕРАПИЯ **АРТРА МСМ ФОРТЕ** И **АРТРА** ЭФФЕКТИВНЕЕ И БЫСТРЕЕ

- ✓ Уменьшает воспаление и боль¹⁻²
- ✓ Способствует предотвращению разрушения хряща³
- ✓ Улучшает функцию суставов и позвоночника

1-й месяц



АРТРА® МСМ ФОРТЕ
1 таблетка
2 раза в день

2-й месяц



АРТРА®
1 таблетка
1 раз в день

3-й месяц

4-й месяц

5-й месяц



UNIPHARM

1. Применение комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида при неспецифических болях в нижней части спины в реальной клинической практике / Л.И. Алексеева и др. // Manage pain. – Август 2015. – № 3. – С. 19-22
 2. Применение АРТРА® МСМ ФОРТЕ у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата / Л.И. Алексеева и др. // Терапевтический архив. – 2015. – № 12. – С.49-54
 3. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией. / К.м.н. А.В. Наумов, профессор А.Л. Верткин, к.м.н. О.И. Мендель, А.А. Аллилуев, В.С. Филимонов/Ревматология. РМЖ - ТОМ 15, № 26, 2007.
- Представительство Корпорации «Юнифарм, Инк.» (США): 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, тел./факс +7 495 995 7767.
www.unipharm.ru, www.artra.info
- Пер. Уд. № ЛП-001437 от 17.01.2012; РУ П N014829/01 от 20.12.2007

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

ТОПИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ДИКЛОФЕНАКА

В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата до настоящего времени остается не только серьезной медицинской, но и социально-экономической проблемой. Хронические заболевания суставов и позвоночника являются одной из наиболее частых причин инвалидизации пациентов. Основными клиническими проявлениями большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата являются боль и воспаление, что требует проведения адекватной противовоспалительной терапии. Представлены данные о многообразных механизмах действия нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) диклофенак (Вольтарен), а также результаты клинических исследований и метаанализов, подтверждающих его эффективность и хорошую переносимость. Представлены данные экспериментальных и клинических исследований эффективности и безопасности локальных форм диклофенака – Вольтарен Эмульгель (диклофенак диэтиламин). Приводятся данные о форме Вольтарен Эмульгель 2% 12 часов. Показано, что широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия диклофенака (Вольтарен) и хорошая переносимость позволяют использовать его в качестве симптоматической терапии в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, заболевания опорно-двигательного аппарата, диклофенак, Вольтарен, Вольтарен Эмульгель.

G.R. IMAMETDINOVA, PhD in medicine, E.V. IGOLKINA, PhD in medicine

Federal budgetary state institution «Scientific research Institute of rheumatology named after V. A. Nasonova», Moscow

TOPICAL DICLOFENAC FOR THE TREATMENT OF THE MUSCULOSKELETAL DISEASES

Treatment of diseases of the musculoskeletal system to date remains not only a serious medical, but also socio-economic problem. Chronic diseases of the joints and spine are one of the most common causes of disability in patients. The main clinical manifestations of most diseases of the musculoskeletal system are pain and inflammation, which requires adequate anti-inflammatory therapy. The data on various mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) diclofenac (Voltaren), as well as the results of clinical studies and meta-analyses confirming its effectiveness and good tolerability are presented. The data of experimental and clinical studies of the efficacy and safety of local forms of diclofenac-Voltaren Emulgel (diclofenac-diethylamine) – are presented. Provides information about the form of the Voltaren Emulgel 2% for 12 hours. It is shown that a wide range of analgesic and anti-inflammatory effects of diclofenac (Voltaren), and good tolerance can be used as symptomatic therapy in the treatment of diseases of the musculoskeletal system.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, diseases of the musculoskeletal system, diclofenac, Voltaren, Voltaren Emulgel.

Лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата до настоящего времени остается не только серьезной медицинской, но и социально-экономической проблемой. Хронические заболевания суставов и позвоночника являются одной из наиболее частых причин инвалидизации пациентов, уступая по этому показателю только кардиоваскулярной и онкологической патологии [1]. Кроме того, частота поражения суставов резко увеличивается с возрастом, что связано с наличием многих коморбидных состояний, особенно у больных с остеоартрозом (ОА), в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2, 3], и проблемой переносимости лекарственных средств.

Хорошо известно, что ведущее место в клинической картине большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата занимают боль и воспаление, в связи с чем препаратами «первой линии» для симптоматической терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Несмотря на успешное применение селективных и умеренно селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (с-НПВП) в рев-

матологии, которое позволило повысить безопасность лечения при сохранении анальгетического и противовоспалительного эффектов, проблема выбора эффективного препарата не потеряла актуальности. Это связано с тем, что ЦОГ-1 – зависимый синтез простагландинов (ПГ) также имеет существенное значение в развитии боли и воспаления [4].

В соответствии с данными доказательной медицины, в 2015 г. отечественными экспертами был представлен проект рекомендаций по рациональному использованию НПВП, включающий алгоритм выбора лекарства с учетом наличия факторов риска нежелательных явлений (НЯ) со стороны СССР и ЖКТ [5].

В 2017 г. были опубликованы дополнения к предыдущей версии рекомендаций в связи с накоплением новых данных, касающихся эффективности и безопасности НПВП [6]. Отмечено, что все НПВП могут вызывать НЯ со стороны ЖКТ, СССР, негативно влиять на функцию почек и печени, повышать риск кровотечения при хирургических вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях, вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхо-

спазм. При этом риск развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС существенно различается при использовании различных НПВП [6].

При назначении НПВП клиницисту следует учитывать, что больные, страдающие заболеваниями опорно-двигательного аппарата, зачастую нуждаются в многолетнем постоянном приеме этих лекарственных средств. В связи с чем они должны обладать не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью как в короткие, так и в длительные сроки применения. Кроме того, следует принимать во внимание возраст пациента, наличие факторов риска развития НЯ, совместимость НПВП с другими лекарственными средствами.

В течение целого ряда десятилетий при лечении острой и хронической боли врачи многих специальностей используют оригинальный препарат на основе диклофенака Вольтарен. Популярность Вольтарена обусловлена наличием выраженного анальгетического и противовоспалительного эффектов и хорошей переносимостью, сопоставимой с переносимостью с-НПВП [7]. Диклофенак обладает оптимальными физико-химическими и структурными характеристиками, способностью проникать и накапливаться в очагах воспаления, совместимостью с лекарственными средствами других классов [8], что особенно актуально у пожилых пациентов.

Молекула является слабой липофильной органической кислотой с низкой рН. Она активно (на 95–98%) связывается с белками плазмы, в основном с альбумином, и накапливается в очаге воспаления, в котором, в отличие от невоспаленной ткани, наблюдается повышение сосудистой проницаемости и сравнительно низкая рН [9–11].

Хронические заболевания суставов и позвоночника являются одной из наиболее частых причин инвалидизации пациентов, уступая по этому показателю только кардиоваскулярной и онкологической патологии

Диклофенак относится к короткоживущим НПВП. Исследование фармакокинетических особенностей препарата показало, что период полужизни в плазме крови составляет 1–2 часа, в синовиальной жидкости – 200 мин, а это способствует уменьшению частоты развития НЯ препарата [9]. Он хорошо проникает в полость сустава, максимальная концентрация в синовиальной жидкости наблюдается на 2–4 часа позже, чем в плазме крови. Период полувыведения из синовиальной жидкости – 3–6 часов (концентрация активного вещества в синовиальной жидкости через 4–6 часов после введения выше, чем в плазме, в течение 12 часов), что позволяет добиваться выраженного клинического эффекта при 3-кратном назначении непродолжительных форм [10, 11]. Биодоступность диклофенака при пероральном введении достигает 50%. После перорального приема 50 мг препарата максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 2–3 часа [10].

Парентеральное введение диклофенака (Вольтарен) позволяет достигнуть максимальной концентрации через 20 мин, ректальное – через 30 мин [10].

Ведущее место в клинической картине большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата занимают боль и воспаление, в связи с чем препаратами «первой линии» для симптоматической терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты

У пролонгированных форм препарата в результате замедленного высвобождения активного вещества пиковая концентрация в плазме ниже, чем при введении препарата короткого действия, однако она определяется на терапевтическом уровне в течение длительного времени [10]. При использовании 100 мг ретардированной формы максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 4–5 часов и сохраняется 24 часа [10]. Прием пищи замедляет скорость абсорбции вольтарена, однако биодоступность его не снижается. Фармакокинетика диклофенака на фоне многократного введения не меняется, и при соблюдении рекомендуемого интервала (2–3 раза в сутки) между приемами отдельных доз препарат не кумулирует системно, в том числе у пациентов пожилого возраста, что особенно актуально при проведении комплексной лекарственной терапии [10].

Диклофенак обладает многообразными механизмами действия. Хорошо известно, что основным механизмом его действия является подавление активности ЦОГ. Однако в отличие от большинства известных в настоящее время н-НПВП, которые в большей степени подавляют активность ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, диклофенак оказывает влияние на обе изоформы ЦОГ, с чем связана его высокая анальгетическая и противовоспалительная активность [9], а также более низкая частота развития поражения ЖКТ, включая тяжелые осложнения, по сравнению с другими н-НПВП [9, 12, 13].

По данным целого ряда экспериментальных исследований, препарат подавляет синтез простагландина Е2 (ПГЕ2) как в клетках синовиальной оболочки суставов [14–16], так и в плазме крови [17], сдерживает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [18], влияет на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10 [19], обладает антиоксидантной активностью [20]. Получены убедительные данные о наличии не только периферического, но и центрального действия диклофенака [21–23], что позволяет влиять на элементы патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральных ноцицептивных структур. Кроме того, результаты экспериментальных исследований дают основание предполагать, что анальгетический эффект также реализуется и в результате воздействия на проведение возбуждения на спинальном и супраспинальном уровнях [24, 25].

Эффективность диклофенака была доказана в целой серии многоцентровых сравнительных двойных слепых клинических исследований еще в 70-е годы XX века, результаты которых показали, что прием таблетированной формы Вольтарена в суточной дозе 150 мг оказывает более выраженный противовоспалительный эффект по сравнению с индометацином в аналогичной дозе и ибупрофеном (1200 мг/с) [26–28], при лучшей переносимости Вольтарена по сравнению с таковой индометацина (отсутствие реакций со стороны ЖКТ и ЦНС) и ибупрофена (меньшая частота гастралгий). На основании результатов многоцентровых сравнительных двойных слепых клинических исследований, проведенных в 166 клиниках 21 страны, в том числе и в России (более 6500 пациентов), было показано, что Вольтарен обладает выраженной анальгетической, противовоспалительной активностью и хорошей переносимостью при лечении таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), ОА, заболевания периартикулярных тканей, микрокристаллический артрит [26, 29–31]. При этом число больных, положительно «отвечающих» на прием Вольтарена, по данным различных авторов, варьировал от 75 до 82%. Было показано, что применение Вольтарена уменьшает выраженность боли уже в первые сутки, а стойкая противовоспалительная активность препарата проявляется через 7–15 дней применения [32]. Следует отметить, что противовоспалительный эффект диклофенака (Вольтарен) подтвержден и результатами повторных морфологических исследований биоптатов синовиальной оболочки у больных РА [32].

В отличие от однокомпонентных кремов и гелей, Эмульгель одновременно сочетает в себе липофильную и гидрофильную фазы. Благодаря такой структуре препарат легко преодолевает физиологические барьеры и концентрируется в региональных мягких тканях, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости суставов

Чрезвычайно важным представляется вопрос о безопасности диклофенака. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) оригинального препарата Вольтарен свидетельствуют о его хорошей переносимости, в том числе и со стороны ЖКТ [33–35].

По данным обобщенного анализа РКИ, включившего большую группу больных (24 196), хотя только малая часть этих больных была прослежена более 60 дней, было показано отсутствие различий в частоте осложнений со стороны ЖКТ между мелоксикамом 15 мг/с и диклофенаком 100–150 мг/с ($p = 0,9$) [33]. Интересные результаты были получены в ходе многоцентрового плацебо-контролируемого 12-недельного исследования эффективности и переносимости различных доз мелоксикама и диклофенака [34]. Не выявлено различий в частоте различных осложнений со стороны ЖКТ между группами больных, получавших различные дозы мелок-

сикама или 150 мг/с диклофенака по сравнению с плацебо (23,2–32,0%). Частота отмен из-за НЯ со стороны ЖКТ во всех группах, получавших лекарственные средства, также не различалась (4,3–5,7%). Весьма показательны данные метаанализа трех международных многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований, посвященных сравнительной оценке осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, характера и частоты кардиоваскулярных осложнений у 34 701 больного ОА и РА при применении эторикоксиба (60 и 90 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут) [35]. Пациенты обеих групп не различались по исходной клинической и демографической характеристике, по частоте факторов риска осложнений со стороны ЖКТ и приему низких доз аспирина или антиязвенных препаратов в анамнезе. Длительность исследований составила более 3 лет (42 месяца). Оказалось, что общее число клинических симптомов непереносимости со стороны верхних отделов ЖКТ было достоверно ниже при приеме эторикоксиба (соотношение шансов – HR 0,69, 95%, доверительный интервал – CI 0,57–0,83; $p = 0,0001$), однако частота серьезных осложнений оказалась равной в обеих группах (HR 0,91, 95% CI 0,67–1,24; $p = 0,561$) [35].

Весьма интересным является факт, что невысокую частоту осложненных поражений ЖКТ при приеме диклофенака связывают с его недостаточным антитромбоцитарным эффектом. Существует мнение, что повреждение слизистой ЖКТ развивается как результат умеренного подавления активности ЦОГ-1, тогда как развитие желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) является результатом выраженного подавления тромбоцитарной ЦОГ-1 [36]. Показано, что более чем 95%-ная ингибция тромбоксана, опосредованная ЦОГ-1, приводит к значительному повреждению функции тромбоцитов [37, 38]. Между тем максимальное подавление тромбоксана диклофенаком составляет 87% [39], из чего следует, что степень подавления ЦОГ-1 является достаточной, чтобы вызвать изъязвление слизистой ЖКТ [40, 41], но недостаточной, чтобы значимо подавить функцию тромбоцитов у большинства больных [42]. Следует отметить, что еще в период внедрения диклофенака в клиническую практику в эксперименте на животных и при исследовании его фармакологических свойств у человека была показана минимальная возможность возникновения оккультных кровопотерь [43], а в клинических испытаниях оригинального препарата всеми авторами отмечалась его хорошая переносимость, в том числе и со стороны ЖКТ.

Таким образом, результаты исследований и большой клинический опыт использования оригинального препарата Вольтарен свидетельствуют о его хорошей переносимости и выраженной противовоспалительной и анальгетической активности.

Несомненным достоинством препаратов линейки Вольтарен является многообразие лекарственных форм, включающих таблетки и капсулы (быстрого и ретардированного действия), раствор для парентерального введения, суппозитории, а также формы, используемые для локальной терапии: Вольтарен Эмульгель, Вольтарен пла-

стырь, что создает удобство при подборе индивидуальной дозы и способе применения препарата, а также дает возможность комбинации различных путей введения, создавая предпосылки для достижения положительного эффекта при уменьшении возможности развития НЯ.

Диклофенак обладает оптимальными физико-химическими и структурными характеристиками, способностью проникать и накапливаться в очагах воспаления, совместимостью с лекарственными средствами других классов, что особенно актуально у пожилых пациентов

К настоящему времени известно, что локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата при низком риске развития системных НЯ в сравнении с пероральными формами и могут назначаться пациентам с коморбидной патологией [44]. Локальные формы НПВП могут сочетаться с пероральными, что позволяет уменьшить дозировки последних [45], уменьшая, таким образом, риск возникновения НЯ. Отличительной особенностью локальных НПВП является достижение высокой концентрации активного вещества в пораженном участке при более низкой его концентрации в плазме крови, что объясняет меньший риск развития системных НЯ при их использовании [46].

Согласно современным представлениям эффективность локальной терапии во многом зависит от способности лекарственного средства преодолевать кожный барьер. Показано, что молекулы лекарственного препарата для наружного применения, с одной стороны, должны быть водорастворимыми, с другой – обладать липофильными свойствами [47].

В связи с этим большой интерес вызывает форма для локального использования Вольтарен Эмульгель (Voltaren Emulgel). Препарат содержит диклофенак диэтиламин в виде патентованной формы, сочетающей свойства эмульсии и геля. В отличие от однокомпонентных кремов и гелей эмульгель одновременно сочетает в себе липофильную и гидрофильную фазы. Липофильная основа является эмульсией и включает в себя жировые компоненты, которые способствуют быстрому проникновению Вольтарена к очагу боли и воспаления. Гидрофильная основа является гелем, которая включает в себя водные и спиртовые компоненты, и обладает местным охлаждающим и успокаивающим действием. [48, 49]. Благодаря такой особой структуре препарат легко проходит физиологические барьеры и концентрируется в региональных мягких тканях [49], синовиальной оболочке и в синовиальной жидкости суставов [50]. Следует особо подчеркнуть, что при этом концентрация диклофенака в плазме крови примерно в 100 раз ниже, чем после перорального приема сопоставимых доз диклофенака [49]. Позднее эти данные были подтверждены результатами исследования

Jondolph-Zink В. и соавт. [51], показавших, что при местном нанесении Вольтарена Эмульгеля на суставы кисти его концентрация в синовиальной оболочке составила в среднем 1065 нг/г (121–2552 нг/г), в синовиальной жидкости – 770 нг/мл (110–2960), а в плазме крови – 27,6 нг/мл [51].

Результаты серии РКИ и данные метаанализов продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость Вольтарена Эмульгеля при лечении как острой, так и хронической боли [52, 56–58].

По данным двойного слепого сравнительного исследования в параллельных группах, проведенного R. Garcia-Miranda и соавт. [52], у 50 спортсменов с травмами различной локализации эффективность Вольтарена Эмульгеля 1% была сопоставима с пероральным приемом НПВП [52]. В свою очередь, Вольтарен Эмульгель 2% при двух- и трехкратном нанесении в сутки был эффективнее плацебо у 242 больных с острым растяжением связок голеностопного сустава [53]. Более высокий анальгетический эффект был показан при применении Вольтарена Эмульгеля 1% в сравнении с плацебо у 72 пациентов с острой болью в области шеи [54] и по сравнению с Траумелем у 449 больных при повреждении связок голеностопного сустава [55].

В 2015 г. Derry S. и соавт. обобщили и представили данные анализа 61 РКИ, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности местного применения НПВП (Эмульгель, спрей, гель) [56]. Результаты 2 исследований (n = 314) показали, что индекс NNT (Numbers Needed to Treat – число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) составил для диклофенака в форме Эмульгель 1,8 по сравнению с таковым для кетопрофена 2,5 и ибупрофена 3,9 [56]. Полученные данные можно трактовать как более высокую вероятность положительного клинического эффекта для диклофенака в форме Эмульгеля.

Фармакокинетика диклофенака на фоне многократного введения не меняется, и при соблюдении рекомендуемого интервала (2–3 раза в сутки) между приемами отдельных доз препарат не кумулирует системно, в том числе у пациентов пожилого возраста, что особенно актуально при проведении комплексной лекарственной терапии

Особый интерес вызывают данные РКИ, посвященные оценке эффективности и безопасности Вольтарена Эмульгеля у пациентов с хроническими заболеваниями суставов.

J. Zacher и соавт. [57] представили результаты сравнительного двойного слепого контролируемого рандомизированного 3-недельного исследования, включавшего пациентов с узелковым ОА (узлы Бушара и Гебердена) (n = 321). Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты первой группы (n = 165) получали Вольтарен

Таблица 1. Оценка эффективности Вольтарен Эмульгеля в сравнении с ибупрофеном 1200 мг/с [57]

Показатели	Вольтарен Эмульгель		Ибупрофен 1200 мг/с	
	Исходно (средняя/SD)	Сравнение «до-после» (средняя/SD)	Исходно (средняя/SD)	Сравнение «до-после» (средняя/SD)
Боль при движениях (ВАШ, см)	5,8 ± 1,19	-2,50 ± 2,04	5,91 ± 1,18	-2,60 ± 1,90
Сила сжатия левой кисти (бар)	0,310 ± 0,150	+0,030 ± 0,085	0,306 ± 0,143	+0,020 ± 0,085
Сила сжатия правой кисти (бар)	0,334 ± 0,151	+0,023 ± 0,082	0,314 ± 0,141	+0,036 ± 0,093
Оценка активности заболевания пациентом (ВАШ, см)	5,51 ± 1,83	-2,04 ± 2,22	5,90 ± 1,62	-2,62 ± 2,05
Оценка активности заболевания врачом (ВАШ, см)	5,37 ± 1,47	-2,40 ± 1,96	5,62 ± 1,41	-2,54 ± 1,89
Утренняя скованность (мин)	31,9 ± 31,6	-14,5 ± 24,3	36,0 ± 36,4	-16,6 ± 23,2
Боль в покое (ВАШ, см)	4,99 ± 2,00	-2,00 ± 2,33	5,16 ± 2,05	-2,10 ± 2,06

Эмульгель (активный препарат) и плацебо ибупрофена в таблетках, пациенты второй группы (n = 156) – плацебо Вольтарена Эмульгеля и ибупрофен в таблетках (активный препарат). Эмульгель в виде 10-сантиметровой полоски наносился на кожу 4 раза в день, ибупрофен использовали перорально – по 400 мг 3 раза в день. Эффективность оценивали по динамике боли в покое и при движении по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), продолжительности утренней скованности, силе сжатия кистей. Положительная динамика исследуемых параметров была сопоставима в обеих группах (табл. 1). В ходе исследования было отмечено, что НЯ со стороны ЖКТ возникали у пациентов, получавших Эмульгель, реже, чем в группе ибупрофена, – 9 и 14% соответственно. Преждевременно выбыли из исследования из-за развития различных НЯ (к сожалению, автор не указал, каких именно) 5 (3%) пациентов 1-й группы и 16 (10,3%) – 2-й группы. При оценке лабораторных параметров не было выявлено отрицательной динамики по сравнению с исходными данными [57].

Еще в одном 3-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности 1,16% геля диклофенака диэтиламина (Вольтарен Эмульгель 1%) при 4-кратном нанесении (n = 117) и геля-плацебо (n = 120) у больных с ОА коленного сустава старше 45 лет [58]. Достоверное уменьшение боли (ВАШ) было зарегистрировано через неделю от начала исследования в группе больных, получавших Эмульгель, по сравнению с плацебо (разница 6 мм, p = 0,03). Тенденция к уменьшению боли сохранялась при продолжении лечения, достигнув максимальных значений ко 2-й неделе терапии (разница 11 мм, p = 0,0002), и оставалась на стабильном уровне до окончания периода исследования (табл. 2). Также отмечено достоверное уменьшение индекса WOMAC через 2 и 3 недели терапии на 35 и 47% соответственно в группе больных, получавших активный препарат, в группе плацебо – на 20 и 29% соответственно. Оценка эффективности препарата проводилась пациен-

тами в конце исследования. Положительный эффект от проводимой терапии отметили 70% пациентов, получавших Эмульгель, по сравнению с плацебо – 58% пациентов.

При сравнении частоты развития НЯ статистически достоверной разницы между обеими группами больных не было, включая данные лабораторных параметров. В основном преобладали локальные НЯ: в группе Эмульгеля у 1 пациента – аллергический контактный дерматит, у 2 – раздражение на месте нанесения препарата. Тем не менее у 1 пациента было зарегистрировано раз-

Таблица 2. Оценка эффективности геля диклофенака диэтиламина (Вольтарен Эмульгель) в сравнении с плацебо [58].

Неделя	Диклофенака диэтиламин (n = 117)	Плацебо (n = 120)	Разница	P
Отклонение от исходных значений показателей интенсивности боли в среднем (S)				
1	18 (20)	12 (18)	6	0,03
2	27 (23)	17 (21)	11	0,0002
3	34 (26)	25 (24)	9	0,006
Отклонение от исходных значений индекса WOMAC (боль) в среднем (S)				
1	11 (14)	8 (14)	3	0,22
2	17 (18)	9 (18)	8	<0,0001
3	22 (21)	14 (23)	9	0,0002
Показатели физической активности в среднем (S)				
1	11 (13)	8 (12)	3	0,12
2	18 (17)	11 (15)	7	0,0002
3	23 (21)	16 (22)	8	0,001
Показатели тугоподвижности сустава в среднем (S)				
1	11 (18)	8 (12)	3	0,12
2	17 (21)	11 (20)	7	0,002
3	22 (23)	14 (34)	9	0,0004

вите отека Квинке; в группе плацебо – у 3 пациентов (раздражение на месте нанесения геля, чувство жжения в этой области и аллергический контактный дерматит) [58].

Получены убедительные данные о наличии не только периферического, но и центрального действия диклофенака, что позволяет влиять на элементы патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральных ноцицептивных структур

Проанализировав данные, полученные в ходе собственного исследования, и результаты ранее проведенного исследования Zacher J. и соавт. [57], авторы предложили использовать Вольтарен Эмульгель как препарат первого выбора при лечении боли у больных ОА крупных и мелких суставов [58].

Результаты исследований и применения в клинической практике Вольтарена Эмульгеля свидетельствуют о его хорошей переносимости. На фоне использования препарата могут возникать локальные НЯ: аллергический и неаллергический контактный дерматит, в отдельных случаях – генерализованная кожная сыпь, аллергические

реакции (в т. ч. бронхоспазм, ангионевротический отек), возможно усиление действия препаратов, вызывающих фотосенсибилизацию, что указано в инструкции по применению препарата [59].

В последние годы при лечении боли в структурах опорно-двигательного аппарата широкое применение получила форма Вольтарена Эмульгеля (Voltaren Emulgel) 2% – 12 часов. Отличительной особенностью препарата является пролонгированное действие однократной дозы до 12 часов, что позволяет уменьшить частоту нанесения до 2 раз в сутки и создает пациенту удобный режим применения. Показано, что при нанесении 2% геля Вольтарена Эмульгеля 2 раза в сутки концентрация действующего вещества в плазме крови соответствует его концентрации при использовании 1% геля при четырехкратном нанесении [59].

Таким образом, широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия, хорошая переносимость позволяют использовать Вольтарен Эмульгель в качестве симптоматической терапии в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*, 2016, (54) 3: 247-65. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, (54) 3: 247-65.
- Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *PMЖ*, 2008, 16(7): 33-7. Vertkin AL, Alekseeva LI, Naumov AV. Osteoarthritis in the practice of a physician. *PMJ*, 2008, 16 (7): 33-7.
- van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMS Musculoskelet Disord*, 2008, Jun 26, 9: 95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
- Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. *PMЖ*, 2002, 4(148): 206. Nasonov EL. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic prospects. *PMJ*, 2002, 4 (148): 206.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т. и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М., ИМА-Пресс, 2015./ Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. Clinical guidelines. IMA-Press, Moscow, 2015.
- Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Междисциплинарный консенсус экспертов (основные положения) по результатам совещания группы экспертов 01.04.2017. М., *Терапия*, 2017, (4): 9-14. /Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, interdisciplinary consensus of experts (main provisions) following the results of the expert group meeting 01/04/2017. Moscow. *Terapiya*, 2017, (4): 9-14.
- Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P. et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 4-13.
- Насонова В.А. Вольтарен® (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века. *PMЖ*, 2004, 12(6): 1380-1385. Nasonova VA. Voltaren® (diclofenac sodium) in rheumatology at the beginning of the 21st century. *PMJ*, 2004, 12 (6): 1380-1385.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Москва, 2000. Nasonov EL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Moscow, 2000.
- Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний под редакцией В.А. Насоновой, Е.Л. Насоновой, 2003. Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases edited by Nasonova VA, Nasonova EL, 2003.
- Рисс В., Крупп П.И. Фармакокинетика диклофенака у животных и человека. В кн.: Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. М., 1976: 19-38. Riss V, Krupp PY. Pharmacokinetics of diclofenac in animals and humans. In the book: New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. M., 1976: 19-38.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *PMЖ*, 2001, 9(7-8): 265-270. Nasonov EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatic diseases: standard of treatment. *PMJ*, 2001, 9 (7-8): 265-270.
- Warner T, Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lesson from the clinic. *The FASEB J*, 2004, 18: 790-804.
- O'Neill LA, Lewis GP. Inhibitory effects of diclofenac and indomethacin on interleukin-1-induced changes in PGE₂ release. A novel effect on free arachidonic acid levels in human synovial cells. *Biochem Pharmacol*, 1989 Nov 1, 38(21): 3707-11.
- Meyer FA, Yaron I, Mashiah V, Yaron M. Effect of diclofenac on prostaglandin E and hyaluronic acid production by human synovial fibroblasts stimulated with interleukin-1. *Br J Clin Pharmacol*, 1989 Aug, 28(2): 193-6.
- Moilanen E. Effects of diclofenac, indomethacin, tolafenamic acid and hydrocortisone on prostanoic production in healthy and rheumatic synovial cells. *Agents Actions*, 1989 Mar, 26(3-4): 342-9.
- Giagoudakis G, Markantonis SL. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. *Pharmacotherapy*, 2005 Jan, 25(1): 18-25.
- Martinez LL, Aparecida De Oliveira M, Fortes ZB. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats. *Hypertension*, 1999 Oct, 34(4 Pt 2): 997-1001.
- Gonzalez E, de la Cruz C, de Nicolas R, Egido J, Herrero-Beaumont G. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the

- production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions*, 1994 May, 41(3-4): 171-8.
20. Bell AL, Adamson H, Kirk F, McCaigue MD, Rotman H. Diclofenac inhibits monocyte superoxide production ex vivo in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 1991, 11(1): 27-30.
 21. Ortiz MI, Granados-Soto V, Castaneda-Hernandez G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003 Aug, 76(1): 187-95.
 22. Bjorkman RL, Hedner T, Hallman KM, Henning M, Hedner J. Localization of the central antinociceptive effects of diclofenac in the rat. *Brain Res*, 1992 Sep 11, 590(1-2): 66-73.
 23. Edwards SR, Mather LE. Diclofenac increases the accumulation of kynurenate following tryptophan pretreatment in the rat: a possible factor contributing to its antihyperalgesic effect. *Inflammopharmacology*, 2003, 11(3): 277-92.
 24. Lee HM, Kim HI, Shin YK, Lee CS, Park M, Song JH. Diclofenac inhibition of sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res*, 2003 Nov 28, 992(1): 120-7.
 25. Lin Y, Mather LE, Power I, Cousins MJ. The effect of diclofenac on the expression of spinal cord c-fos-like immunoreactivity after ischemia-reperfusion-induced acute hyperalgesia in the rat tail. *Anesth Analg*, 2000 May, 90(5): 1141-5.
 26. Durigl T, Vitaus M, Pucar I, Mico M. Diclofenac sodium (Voltaren): Results of a multicenter comparative trial an adult-onset rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*, 1975, 3: 139-144.
 27. Bijlsma A. The long-term efficacy and tolerability of Voltaren (diclofenac sodium) and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1978, 22: 74-80.
 28. Rossi FA, Baroni L. A double-blind comparison between diclofenac sodium and ibuprofen in osteoarthritis. *J Int Med Res*, 1975, (3): 267-269.
 29. Смоленский В.С., Крель А.А., Янкин В.В. и соавт. Клиническая оценка эффективности вольтарена у больных ревматоидным артритом в сравнении с аспирином с применением слепого перекрестного метода. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 года в Москве, 59-69. Smolensky VS, Krel AA, Yankin VV, et al. Clinical evaluation of the efficacy of voltaren in patients with rheumatoid arthritis in comparison with aspirin using a blind cross method. New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. The papers presented at the symposium held on June 9, 1976 in Moscow, 59-69.
 30. Чиколунги С.Н., Шубигер Б.И. Результаты клинических испытаний Вольтарена в различных странах. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 года в Москве, 39-53. /Chikolungi SN, Shubiger BI Results of the clinical trials of Voltaren in different countries. New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. The papers presented at the symposium held on June 9, 1976 in Moscow, 39-53.
 31. Комаров Ф.И., Савельев А., Шatrova И.Л. и соавт. Вольтарен в лечении заболеваний суставов. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 года в Москве, 71-77. Komarov FI, Saveliev A, Shatrova IL, et al. Voltaren in the treatment of joint diseases. New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. The papers presented at the symposium held on June 9, 1976 in Moscow, 71-77.
 32. Крель А.А., Шехтер А.Б., Болотин Е.Б. и соавт. Влияние вольтарена на некоторые лабораторные показатели активности ревматоидного артрита и морфологические проявления синовита. Новые возможности клинического применения нестероидных противовоспалительных средств в ревматологии. Доклады, представленные на симпозиуме, проходившем 9 июня 1976 года в Москве, 87-95. /Krel AA, Shekhter AB, Bolotin EV, et al. The effect of voltaren on some laboratory indicators of the rheumatoid arthritis activity and the morphological manifestations of synovitis. New possibilities of the clinical use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. The papers presented at the symposium held on June 9, 1976 in Moscow, 87-95.
 33. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*, 2004 Jul 15, 117(2): 100-6.
 34. Furst DE, Kolba KS, Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22,5 mg daily in rheumatoid arthritis, a 12 week multicenter, double-blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheum*, 2002, 2: 436-446.
 35. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long Term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 2007, 369: 465-473.
 36. Patrono C, Patrignani P, Garcia Rodriguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanooid formation transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest*, 2001, 108: 7-13.
 37. Reilly IAG, FitzGerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood*, 1987, 69: 180-186.
 38. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*, 2006, 116: 4-15.
 39. Gatella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1809-1817.
 40. Emery P, Zeidler H, Kiven KT, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*, 1999, 354: 2106-2111.
 41. Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW, et al. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastrointest Hepat*, 2002, 14: 1101-1111.
 42. Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastrointestinal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheum (Oxford)*, 2003, 42: 1207-1215.
 43. Shiokawa Y, Takatori M, Sakuma A. Multi-center trial of Voltaren (GP 45,840) on rheumatoid arthritis bu double-blind technique. *J Jap Rheum Ass*, 1972, 12: 271-275.
 44. Российские клинические рекомендации. Ревматология под редакцией академика РАН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. Russian clinical guidelines. Rheumatology edited by academician of the Russian Academy of Sciences Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 464 p.
 45. Бадокин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии ревматических заболеваний. *Лечащий врач*, 2010, (4): 72-74. /Badokin VV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in local therapy for rheumatic diseases. *Lechashchiy Vrach*, 2010, (4): 72-74.
 46. Massey T, Derry S, Moore R, McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 6: CD007402.
 47. Jorge L. Topical analgesics. *Journal of Pain Research*, 2011, 4: 11-24.
 48. Sintov AC, Botner S. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous systems: influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems. *Int J Pharm*, 2006, 311(1-2): 55-62.
 49. Riess W, Schmid K, Botta L. et al. The percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneimittelforschung*, 1986, 36(7): 1092-6.
 50. Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, Lustinetz T, Frolich JC. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 31(5): 537-541.
 51. Jondolph-Zink B, Gronwald U. *Rheumatol*, 1996, 6: 412-9.
 52. Garcia-Miranda R. Treatment of musculo-skeletal lesions in athletes with a new topic anti-inflammatory: diethylammonium diclofenac, comparative double-blind study. *Compend invest clin Latinoam*, 1987, 7(3): 9-24.
 53. Predel HG, Hamelsky S, Gold M, Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc*, 201, 44(9): 1629-36. doi: 10.1249/MSS.0b013e318257ed41.
 54. Predel HG, Giannetti B, Pabst H, Schaefer A, Hug AM, Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14(1): 250. https://doi.org/10.1186/14712474-14-250.
 55. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(10): 979-989. https://doi.org/10.1111/ijcp.12219.
 56. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculo-skeletal pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2015, 6: CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
 57. Zacher J, Burger KJ, Farber L, Grave M, Abberger H, Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol*, 2001, 26(1): 7-14. https://doi.org/10.1055/s-2001-11369.
 58. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, Elvik F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 2005 Dec, 32(12): 2384-92.
 59. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вольтарен Эмульгель. Гель для наружного применения 2%. Пер. № ЛП 002267-281116 от 28.11.2016 г. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.htm. /Patient Information Leaflet for a medicinal product for human use Voltaren Emulgel. Topical gel 2%. Reg. No. LP 002267-281116 dated 11/28/2016. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7427.htm

25-я Международная специализированная выставка

аптека

2018



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



DECEMBER
3-6
ДЕКАБРЯ

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ**

INTERNATIONAL MEDICAL AND PHARMACEUTICAL BUSINESS FORUM

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

Рав.7, Expocentre
Fairgrounds, Moscow

*Ждем вас
на нашей
выставке!*

Организатор:

ЕВРОЭКСПО



EUROEXPO

16+

Реклама

www.apтекаexpo.ru

Д.В. БУХАНОВА, Б.С. БЕЛОВ, д.м.н., Г.М. ТАРАСОВА, к.м.н., Ш. ЭРДЕС, д.м.н. профессор, Т.В. ДУБИНИНА, к.м.н., Г.В. ЛУКИНА, д.м.н. профессор, Н.В. ДЕМИДОВА, к.м.н., А.В. ВОЛКОВ, к.м.н., Н.Н. ЮДКИНА, М.В. ЧЕРКАСОВА, к.м.н., М.Е. ДИАТРОПОВ, д.м.н. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ИММУНОГЕННОСТЬ ТРЕХВАЛЕНТНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Цель работы – изучить эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), системной склеродермией (ССД). Материал и методы. В исследование включены 93 пациента: с РА – 52, с АС – 34, с ССД – 7, а также 40 лиц без ревматических заболеваний (РЗ) (контрольная группа). На момент включения в исследование все пациенты получали лекарственную терапию РЗ. Длительность РЗ составляла от 2 мес. до 46 лет. Вакцину Ваксигрип, включающую актуальные штаммы вируса гриппа на сезоны 2016–2017 или 2017–2018 гг., в количестве 1 дозы (0,5 мл) вводили подкожно на фоне продолжающейся терапии РЗ. Основными этапами контроля являлись визиты через 1, 3 и 6 мес. после вакцинации. Во время визитов выполняли стандартные клинические и лабораторные исследования, клинический осмотр больного с определением активности заболевания. Иммуногенность вакцины оценивали на каждом этапе контроля с помощью коммерческих наборов ИФА производства ООО «ППДП» (г. Санкт-Петербург). Результаты. За весь период наблюдения случаев гриппа или гриппоподобного заболевания не зарегистрировано. В группе с РЗ у 81% больных отсутствовали поствакцинальные реакции. В 14% случаев отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 5% случаев – субфебрилитет, миалгия, недомогание, головная боль. Частота поствакцинальных реакций среди больных значительно не отличалась от таковой в группе контроля. Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств не отмечали. Показатели гуморального иммунного ответа у пациентов с РЗ значительно не отличались от таковых в контрольной группе. Заключение. Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и переносимости трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, аутоиммунные заболевания, коморбидные инфекции, коморбидность, грипп, вакцинация, вакцина против гриппа.

D.V. BUKHANOVA, B.S. BELOV, MD, G.M. TARASOVA, PhD in medicine, Sh. ERDES, MD, Prof., T.V. DUBININA, PhD in medicine, G.V. LUKINA, MD, Prof., N.V. DEMIDOVA, PhD in medicine, A.V. VOLKOV, PhD in medicine, N.N. YUDKINA, M.V. CHERKASOVA, PhD in medicine, M.E. DIATROPOV, MD. V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

EFFICACY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF A TRIVALENT INACTIVATED SPLIT INFLUENZA VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

The aim of the study was to study the efficacy, safety and immunogenicity of trivalent split influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), systemic scleroderma (SSD). Material and methods. Ninety three patients were enrolled in the study, including 52 patients with RA, 34 with AS, 7 with SSD, and also 40 persons without rheumatic diseases (RD) (control group). At the time of enrolment, all patients received RD drug therapy. The duration of RD was from 2 months up to 46 years. Vaxigrip vaccine, which included the actual strains of influenza virus for the 2016-2017 or 2017-2018 seasons was administered subcutaneously in the amount of 1 dose (0.5 ml) against the backdrop of continuing RD therapy. The main stages of control were visits at 1-, 3- and 6-month intervals after vaccination. Standard clinical and laboratory tests, a clinical examination of the patient and assessment of disease activity were performed during the visits. Immunogenicity of the vaccine was evaluated at each stage of the control procedure using the commercial ELISA kits manufactured by PPDP LLC (St. Petersburg). Results. No cases of influenza or influenza-like illness were recorded during the entire period of observation. 81% of patients had no post-vaccination reactions in the RD group. Pain, swelling and hyperaemia of the skin with a diameter of up to 2 cm at the injection site were reported in 14% of cases and subfebrility, myalgia, malaise, headache in 5% of cases. The frequency of postvaccinal reactions among patients was not significantly different from that in the control group. There were no cases of exacerbation of RD or the occurrence of any new autoimmune disorders. The parameters of the humoral immune response in patients with RD did not significantly differ from those in the control group. Conclusion. The obtained data testify about good clinical efficacy and tolerability of trivalent split influenza vaccine in patients with RD.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, autoimmune diseases, comorbid infections, comorbidity, influenza, vaccination, flu vaccine.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов с различными ревматическими заболеваниями (РЗ) и являются одной из ведущих причин госпитализации и летального исхода [1, 2]. Так, у пациентов с ревматоидным артритом (РА) риск серьезных инфекций в 2 раза выше, чем в популяции, а риск смерти от инфекции выше, чем у лиц без РА соответствующего возраста [3, 4]. На повышенную восприимчивость к инфекциям у пациентов с РЗ влияют как наличие самого аутоиммунного заболевания, так и получаемая иммуносупрессивная терапия [5, 6]. С начала XX в. проблема инфекций в практике ревматолога стала еще более актуальной с появлением новых, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), также увеличивающих риск инфекционных осложнений [7].

Наиболее частая локализация инфекционного процесса при РЗ – респираторный тракт, реже вовлекаются кожа и мягкие ткани, суставы, мочеполовая система [8–10]. Среди пациентов, поступивших в эпидемический сезон в отделение интенсивной терапии с внебольничной пневмонией, острой дыхательной или сердечной недостаточностью, тяжелым острым респираторным синдромом, в 25–30% случаев при обследовании был выявлен вирус гриппа. В 45% случаев наблюдались признаки респираторного дистресс-синдрома [11]. Растет количество случаев госпитализации и смертности в связи с тяжелой пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа [12]. При этом факторами риска развития гриппозной пневмонии являются возраст, астма, а также хронические заболевания легких и иммуносупрессия, что особенно актуально в практике ревматолога.

О важности проблемы гриппа среди больных с РЗ свидетельствуют данные крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего 46 030 пациентов. Частота случаев инфекции, вызванной вирусом гриппа, при РА значимо превышала таковую в контрольной группе: относительный риск (ОР) 1,22; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,41. При этом осложнения, обусловленные указанной инфекцией, среди больных РА развивались в 2,75 раза чаще, чем в контрольной группе, и встречались преимущественно у мужчин в возрасте старше 70 лет [13].

Следовательно, оценка значимости методов вакцинопрофилактики гриппа у больных РЗ представляет собой одну из актуальных задач научной и практической ревматологии.

Цель настоящего исследования – изучить эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное сравнительное исследование, проведенное на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, были включены 93 пациента (68 женщин и 25 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет) с различными РЗ: с РА – 52, с анкилозирующим спондилитом (АС) – 34, с си-

стемной склеродермией (ССД) – 7, а также 40 лиц без РЗ (контрольная группа). Длительность течения РЗ составляла от 2 мес. до 46 лет. Критериями включения служили достоверный диагноз РЗ в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 для РА [14], модифицированными Нью-Йоркскими критериями для АС [15]) и критериями ACR/EULAR 2013 – для ССД [16], а также наличие в ближайшем анамнезе эпизодов гриппа и гриппоподобных заболеваний (согласно определению Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей). В работу включались пациенты, как находящиеся в ремиссии, так и госпитализированные в клинику в связи с обострением заболевания, требующим активной антиревматической терапии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали пациентов с непереносимостью компонентов вакцины в анамнезе, наличием признаков текущей инфекции, а также беременных и кормящих грудью женщин.

На момент включения в исследование все пациенты получали лекарственную терапию РЗ. Из них 39 пациентов с РА в качестве базисного препарата получали метотрексат, 12 – ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ИФНО α) и метотрексат, 8 – лефлуномид, 2 – абатацепт, 2 – сульфасалазин, 1 – тофацитиниб и метотрексат. 19 пациентов с АС получали нестероидные противовоспалительные препараты, 15 – ИФНО α . Трехвалентную сплит-вакцину Ваксигрип («Санофи Пастер», Франция), включавшую актуальные штаммы вируса гриппа на сезоны 2016–2017 и 2017–2018 гг., вводили подкожно в количестве 1 дозы (0,5 мл) на фоне продолжающейся антиревматической терапии. При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты до вакцинации и в течение 3 сут после вакцинации.

Для оценки воспалительной активности заболевания использовали общепринятые индексы DAS28 (Disease Activity Score) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) у больных РА и АС соответственно. Максимальные и минимальные значения показателей DAS28 и BASDAI на момент включения в исследование составляли 1,25–6,6 и 1,2–7,8 соответственно.

Иммуногенность вакцины определяли у 63 человек (17 – с РА, 11 – с АС, 7 – с ССД и 28 – контрольная группа) методом ИФА при помощи наборов, производимых ООО «ППДП» (г. Санкт-Петербург). Результаты ИФА оценивали в единицах оптической плотности, в качестве значимого положительного ответа рассматривали прирост оптической плотности в 0,3 единицы и более.

Основными этапами контроля являлись визиты через 1, 3 и 6 мес. после вакцинации. Во время визитов выполняли осмотр больного, стандартные клинические и лабораторные исследования, определяли активность заболевания по вышеуказанным индексам. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica (StatSoft, версия 12).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За весь период наблюдения случаев гриппа или гриппоподобного заболевания не зарегистрировано. Зафиксирован эпизод миалгии, головной боли и лихорадки до 38,5° у больной РА, получавшей метотрексат и имевшей в анамнезе ежегодные случаи гриппа и гриппоподобных заболеваний, осложнявшихся бактериальной инфекцией. У данной пациентки указанные проявления купировались самостоятельно в течение 3 дней, никаких иных симптомов не наблюдалось.

В 81% случаев переносимость вакцинации была хорошей, поствакцинальные реакции отсутствовали. В 14% случаев были отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 5% – субфебрилитет, миалгия, недомогание, головная боль. Указанные реакции не имели связи с диагнозом, проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РЗ или назначения дополнительной терапии и полностью регрессировали в течение 2 сут. Тяжелых поствакцинальных реакций не наблюдали. Достоверных отличий в переносимости вакцинации между пациентами и контрольной группой не отмечено (рис. 1, 2). Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение всего периода наблюдения не зафиксировано. До вакцинации средние показатели DAS28 и BASDAI составляли 3,56 и 3,85, через 6 мес. – 1,99 и 3,09 соответственно (рис. 3, 4), что демонстрирует отсутствие негативного влияния вакцинации на активность РЗ.

На представленных графиках (рис. 5, 6) отражена динамика изменения прироста оптической плотности в группе пациентов с РЗ и в контрольной группе. Средние значения прироста оптической плотности превышали пороговое на 0,3 оптические единицы и более во всех контрольных точках. Доля ответов на вакцину составляла 70% в группе пациентов с РЗ и 75% в основной группе. Обращает на себя внимание тот факт, что достоверных различий в уровне поствакцинального ответа ни на одном из этапов контроля не обнаружено. Среди пациентов с РЗ среднее значение изменений оптической плотности через 1 мес. после вакцинации было наибольшим в группе ССД (0,653), наименьшим – в группе РА (0,444).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая актуальность проблемы инфекций в ревматологии, в 2011 г. вначале Европейская антиревматическая лига (EULAR) [17], а впоследствии и национальные ревматологические ассоциации ряда стран опубликовали рекомендации, в которых утверждена обязательная иммунизация инактивированной вакциной против гриппа всех пациентов с РЗ при отсутствии противопоказаний. Вопрос безопасности вакцинации являлся одним из ведущих с момента введения вакцин в клиническую практику. В 1979 г. были опубликованы результаты одной из первых работ, посвященных безопасности, эффективности и иммуногенности вакцины против гриппа у пациентов с различными РЗ. Исследование включало 62 пациента с РЗ, в т. ч.

РА и системной красной волчанкой (СКВ). Обострение РЗ после вакцинации наблюдалось в 13 случаях, что авторы связывали с недостаточными возможностями лечения этих пациентов. В контрольной группе невакцинированных больных обострения РЗ встречались с аналогичной частотой. Постиммунизационный ответ на бивалентную цельновирионную вакцину был удовлетворительным, но имел тенденцию к снижению на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) [18]. В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, констатирующих безопасность применения вакцины против гриппа у пациентов с РЗ, что отражено в положениях рекомендаций EULAR [17].

Полученные в нашей работе данные свидетельствуют о безопасности вакцинации против гриппа среди пациентов с РА, АС и ССД, что подтверждается отсутствием серьезных поствакцинальных реакций либо обострения РЗ, независимо от проводимой антиревматической терапии, длительности или активности заболевания. Об этом свидетельствуют динамика показателей DAS28 и BASDAI у пациентов с РА и АС, а также отсутствие ухудшения течения ССД и необходимости изменения схемы сосудистой и иммуносупрессивной терапии на протяжении всего периода наблюдения. Данное обстоятельство позволяет поставить вопрос о возможности вакцинации против гриппа как в неактивной фазе заболевания (согласно рекомендациям EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватной терапии.

На сегодняшний день в мировой литературе крайне мало внимания уделяется клинической эффективности вакцины, что и является целью иммунопрофилактики инфекций. Большая часть современных исследований посвящена иммуногенности тех или иных вакцин, влиянию различных факторов на показатели поствакцинального ответа. Имеющиеся немногочисленные, но убедительные данные, свидетельствующие о клинической эффективности вакцинации против гриппа у пациентов с РЗ [19, 20], подтверждаются результатами, полученными нами на протяжении двух эпидемических сезонов. Так, в течение всего периода наблюдения ни одного случая гриппа или гриппоподобного заболевания выявлено не было. Также не выявлено нарастания частоты других ОРВИ после вакцинации против гриппа. Единственный случай лихорадки, предположительно вирусного генеза, купировавшийся самостоятельно, не соответствует определению гриппоподобного заболевания ВОЗ.

Анализируя данные исследований, касающихся оценки иммуногенности вакцины против гриппа, стоит учитывать, что, во-первых, в состав вакцины входят несколько различных штаммов вируса гриппа, обладающих разными показателями иммуногенности, и, во-вторых, из-за высокой степени изменчивости вируса состав вакцины против гриппа каждый год различен.

Изменчивость гуморальных показателей противовирусного иммунитета в зависимости от вакцинного штамма как у пациентов с РА, получавших терапию ингибиторами ФНОα, так и у здорового контроля, показана в работе S. Salemi и соавт., в которой анализировались результаты эпидемических периодов 2005/2006, 2006/2007, 2007/2008 гг. [21].

По данным опубликованного в 2017 г. метаанализа, включавшего 13 исследований, уровни гуморального иммунного ответа на штаммы гриппа H1N1 существенно отличались в группах контроля и пациентов с РА. В то же время иммунный ответ на штаммы гриппа H3N2 и В был сопоставимым. Отмечено снижение уровня иммунного ответа на вакцину при лечении иммуносупрессивными препаратами, иФНОа, ритуксимабом, но не ГК. Процент нежелательных реакций был значимо выше среди пациентов с РА [22]. Вместе с тем, по данным корейских авторов, временная отмена метотрексата ассоциировалась с улучшенным гуморальным ответом на вакцину против сезонного гриппа. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, снижает ли прекращение приема метотрексата частоту гриппа и не ухудшается ли течение заболевания [23].

Рисунок 1. Частота поствакцинальных реакций (ПР) у пациентов с РЗ, %

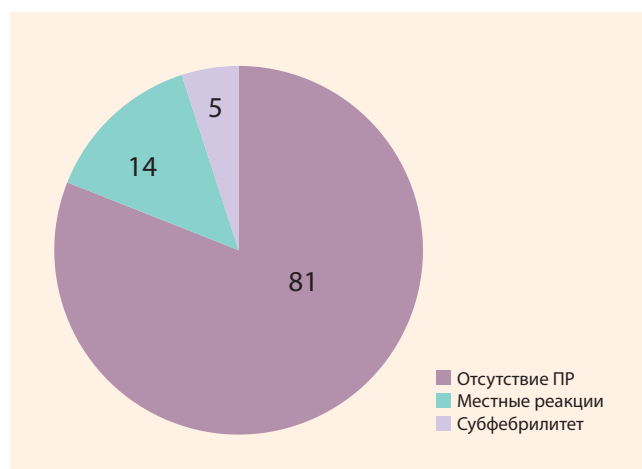
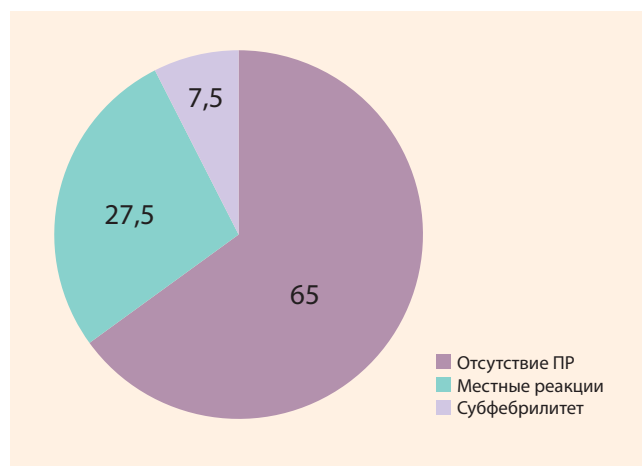


Рисунок 2. Частота поствакцинальных реакций (ПР) в контрольной группе, %



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у больных РА, АС и ССД. Применение данной вакцины на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватной терапии рассматривается как безопасное. Показатели иммуногенности вакцины по эпидемическому штамму вируса H1N1 в обеих исследуемых группах значимо не различались.

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

Рисунок 3. Динамика показателей DAS28 в течение 6 месяцев после вакцинации

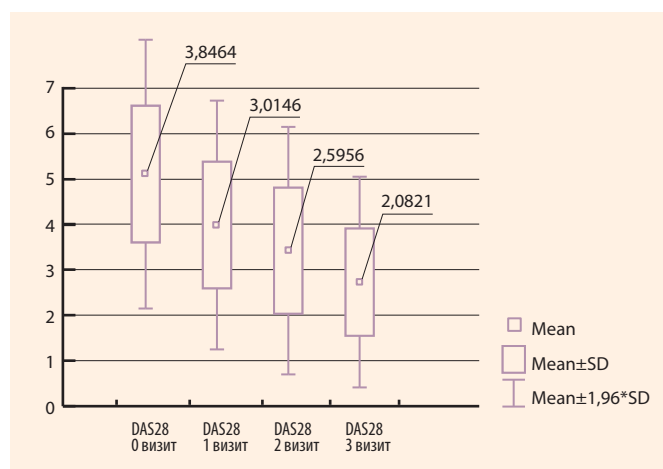


Рисунок 4. Динамика показателей BASDAI в течение 6 месяцев после вакцинации

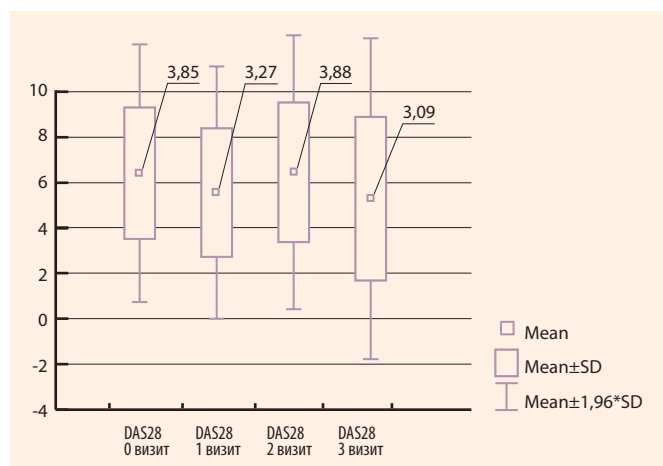


Рисунок 5. Динамика средних уровней поствакцинального ответа в единицах оптической плотности (пациенты с РЗ)

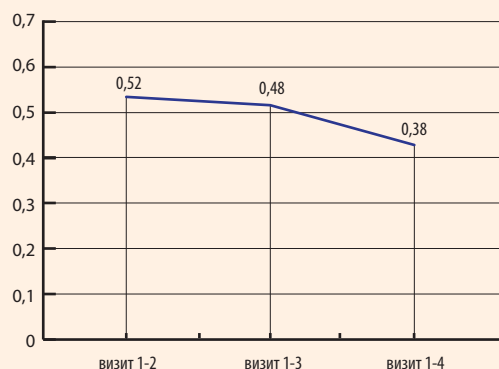
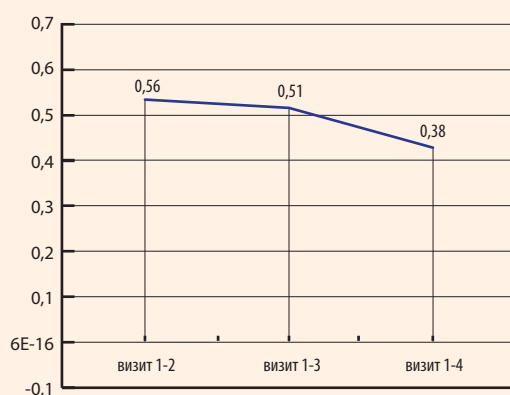


Рисунок 6. Динамика средних уровней поствакцинального ответа в единицах оптической плотности (контрольная группа)



ЛИТЕРАТУРА

- Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*, 2016 Aug, 75(8): 1466-1472. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207688.
- Danza A, Ruiz-Irasterza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*, 2013 Oct, 22(12): 1286-1294. doi: 10.1177/0961203313493032.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 1994 Apr, 37(4): 481-494.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2002 Sep, 46(9): 2287-2293.
- Baum J. Infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1971 Jan-Feb, 14(1): 135-137.
- Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014 Jul, 66(7): 990-997. doi: 10.1002/acr.22281.
- Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015 Jul 18, 386(9990): 258-265. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013 Mar, 65(3): 353-361. doi: 10.1002/acr.21812.
- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2013 Jan, 52(1): 53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305.
- Juarez M, Misischia R, Alarcon GA. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am*, 2003, 29: 163-184. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(02)00100-X.
- Casalino E, Antoniol S, Fidouh N et al. Influenza virus infections among patients attending emergency department according to main reason to presenting to ED: A 3-year prospective observational study during seasonal epidemic periods. *PLoS One*, 2017 Aug 16, 12(8): e0182191. doi: 10.1371/journal.pone.0182191.
- Wuerth BA, Bonnewell JP, Wiemken TL, Arnold FW. Trends in Pneumonia Mortality Rates and Hospitalizations by Organism, United States, 2002-2011 (1). *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(9): 1624-1627. https://doi.org/10.3201/eid2209.150680. PMID: 27532154.
- Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012 Aug 27, 13: 158. doi: 10.1186/1471-2474-13-158.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2010 Sep, 69(9): 1580-1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984 Apr, 27(4): 361-368.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72: 1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 2011 Mar, 70(3): 414-422. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
- Herron A, Dettliff G, Hixon B et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA*, 1979 Jul 6, 242(1): 53-56. PubMed PMID: 312949.
- Rodriguez-Cundin P, Calvo-Rio V, Blanco R et al. SAT0102 Influence of Vaccination Program To Prevent Acute Respiratory Infection in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 702. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.5211.
- Stojanovich L, Milanovic M, Djokovic A THU0290 Effectiveness and Safety of Influenza Vaccination in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 283. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2454.
- Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol*, 2010 Feb, 134(2): 113-120.
- Huang Y, Wang H, Tam WWS. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2017 Oct, 33(10): 1901-1908. doi: 10.1080/03007995.2017.1329140.
- Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2017 Sep, 76(9): 1559-1565. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211128.

20 ноября 2018

IV Научно-практическая конференция
**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ**

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Реклама

**Здание Правительства Москвы
Москва, Новый Арбат, 36**

ГИПОГЛИКЕМИИ ПОСЛЕ СТАРТА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СТРУКТУРИРОВАННОГО САМОКОНТРОЛЯ И МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ

Выявление гипогликемий является важной задачей самоконтроля, требующей поиска оптимального режима измерения и пороговых значений глюкозы крови.

Цель работы: оценить выявляемость гипогликемий при проведении структурированного самоконтроля по протоколу Accu-Chek 360 View и предложить меры по повышению эффективности самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на старте инсулинотерапии. **Материалы и методы:** У 16 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа проведено амбулаторное мониторирование глюкозы параллельно с проведением структурированного самоконтроля по протоколу Accu-Chek 360 View в течение 3 дней после выписки из стационара и через 3 месяца после назначения инсулина.

Результаты: Гипогликемии при мониторингировании выявлены в 38% случаев, у этих пациентов отмечались более низкие значения средней гликемии и более высокие показатели вариабельности. При самоконтроле гипогликемии выявлены в 16% случаев. Из 7 невыявленных гипогликемий 6 приходились на ночное время. У всех этих пациентов минимальная гликемия в дневное время при самоконтроле была менее 5 ммоль/л. При ROC-анализе уровень минимальной гликемии в течение дня 4,8 ммоль/л позволял выявлять гипогликемии при мониторингировании с чувствительностью 92% и специфичностью 74%.

Заключение: Структурированный самоконтроль с использованием протокола Accu-Chek 360 View позволяет достаточно надежно определять дневные гипогликемии. В связи с высокой частотой ночных гипогликемий рекомендуется рутинное периодическое измерение гликемии в середине ночи у всех пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после старта инсулинотерапии. Наличие в течение дня показателей гликемии менее 4,8–5 ммоль/л при самоконтроле позволяет говорить о высоком риске развития гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, самоконтроль, мониторирование глюкозы, гипогликемии.

A.V. PETROV, PhD in medicine, L.G. STRONGIN, MD, Prof.

Privolzhskiy Research Medical University of the Ministry of Russia, Nizhny Novgorod

HYPOGLYCEMIA AFTER INITIATING INSULIN THERAPY BASED ON THE RESULTS OF STRUCTURED SELF-CONTROL AND MONITORING OF BLOOD GLUCOSE

Hypoglycemia detection in T2DM patients is an important issue which is usually accomplished with self-monitoring of blood glucose (SMBG). Optimal schedule of testing and diagnostic threshold are important for effective SMBG.

Aims of study: To evaluate hypoglycemia frequency by SMBG using structured AccuChek 360 View protocol and glucose monitoring and increase SMBG efficacy in the detection of hypoglycemia. **Study design:** 16 T2DM patients after initiation of insulin treatment were included. Each patient had 3 days of glucose monitoring together with SMBG 7 times a day after hospital discharge and 3 months later. **Results:** Hypoglycemia was detected in 38% of monitoring periods; this patients had higher glucose variability and lower average glucose. SMBG detected hypoglycemia in 16% of periods. 6 out of 7 unrecognized hypoglycemia were during night. This 6 cases were characterized by minimal daytime glucose levels by SMBG below 5 mmol/L. ROC-analysis demonstrated minimal glucose level during daytime of 4.8 mmol/L to have 92% sensitivity and 74% specificity for detection of any hypoglycemia by glucose monitoring. **Conclusion:** Structured Accu-Chek 360 View SMBG can reliably detect daytime hypoglycemia but regular nighttime testing is recommended in all T2DM patients using insulin for detection of nighttime hypoglycemia. Minimal glucose levels below 4.8-5 mmol/L during daytime corresponds with high hypoglycemia risk.

Keywords: T2DM, insulin, SMBG, CGMS, hypoglycemia.

ВВЕДЕНИЕ

Гипогликемии являются серьезной проблемой в управлении сахарным диабетом 2-го типа, ограничивающей проводимую сахароснижающую терапию и приводящей к снижению качества жизни, повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов. Наиболее выраженным и доказанным эффектом в этом отношении обладают тяжелые гипогликемии, сопровождающиеся нарушениями сознания и требующие помощи других людей для купирования. В крупных клинических исследо-

ваниях (ACCORD, ADVANCE, VADT, ORIGIN) и многочисленных метаанализах было показано повышение риска общей и сердечно-сосудистой смертности в 1,4–3,3 раза, причем данный эффект отмечался как для периода непосредственно после эпизода тяжелой гипогликемии, так и для периода отдаленного наблюдения (до 6 лет после эпизода) [1]. Также в этих исследованиях было показано аналогичное повышение риска сердечно-сосудистых событий. Другими исследователями было продемонстрировано повышение риска деменции и падений у пациентов после тяжелой гипогликемии в 1,9 и 1,6 раза соответственно).

Легкие гипогликемии являются значительно более частыми событиями для пациентов с сахарным диабетом, а их значимость для здоровья и прогноза жизни пациентов менее изучена в связи со сложностями выявления и документирования эпизодов легкой гипогликемии. В проспективном исследовании [2], включавшем 19 000 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, было продемонстрировано повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в 1,4 раза при наличии повторных легких симптомных гипогликемий у пациентов на инсулинотерапии и у страдающих хронической болезнью почек. В данном исследовании наличие гипогликемий определялось на основании жалоб пациента. Помимо сердечно-сосудистых эффектов, также было показано влияние легких гипогликемий на снижение качества жизни пациентов, повышение веса, когнитивные нарушения [3].

Экспериментальные и клинические наблюдения также поддерживают предположение о значимости снижения гликемии без развития тяжелой гипогликемии в провоцировании электрической нестабильности миокарда [4]. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, в частности, было показано развитие различных аритмий при неотяжелых ночных гипогликемиях по результатам мониторинга глюкозы. В связи с этим продолжается дискуссия о нижнем пороге целевого уровня гликемии для пациентов с сахарным диабетом и о критериях для диагностики гипогликемии. Для практического использования в клинике наиболее широко используется пороговое значение в 3,9 ммоль/л, определенное как критерий гипогликемии рекомендациями Американской диабетической ассоциации, хотя также предложены значения в 4,0; 3,5 и 3,0 ммоль/л [5, 6]. В национальных российских Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом значение в 3,9 ммоль/л также принято как пороговое для начала мероприятий по купированию гипогликемии для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих сахароснижающую терапию [7].

Вне зависимости от избранного порогового значения и определения гипогликемии исследования демонстрируют высокую частоту этих событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также недостаточную выявляемость в повседневной клинической практике. В уже упомянутом выше исследовании [2], продемонстрировавшем повышение сердечно-сосудистого риска при неотяжелых повторных гипогликемиях, к этой группе на основании симптомов были отнесены 8% всех пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В другом исследовании при определении гипогликемии по типичным симптомам и улучшению после приема углеводов хотя бы один эпизод в течение года имели 79% пациентов и у 23% отмечались тяжелые гипогликемии. К сожалению, определение гипогликемий на основании симптомов сопровождается значительной неточностью как в силу неспецифичности симптомов, так и за счет частого бессимптомного протекания гипогликемии. Бессимптомные гипогликемии, как уже было показано выше, также могут сопровождаться нарушениями ритма сердца, что определяет их потенциальную опасность для пациентов. В связи с этим основным инструментом для

выявления гипогликемий и определения тактики сахароснижающей терапии является самоконтроль гликемии пациентом, а в последнее время также результаты мониторинга гликемии в интерстициальной жидкости.

Самоконтроль гликемии является наиболее доступным инструментом в выявлении гипогликемий, однако его эффективность зависит от частоты проведения самоконтроля, выбора времени измерения глюкозы крови пациентом [8]. Распространение методики мониторингирования гликемии позволило сопоставить результаты самоконтроля и длительного измерения гликемии у пациента и оценить истинную частоту гипогликемий и их выявляемость. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии ежедневное двукратное измерение гликемии в течение 8 недель позволило выявить эпизоды гипогликемий у 50% пациентов. При проведении мониторингирования глюкозы у этих пациентов в течение 1-й недели гипогликемии были выявлены у 59% пациентов, при этом у 19% отмечались гипогликемии при мониторингировании, но не при ежедневном самоконтроле (большая часть – ночные) [9]. При оценке гипогликемий в стационаре на фоне инсулинотерапии 6-кратное измерение гликемии в день позволило выявить гипогликемии у 22% пациентов при их частоте в 72% по результатам мониторингирования в течение 2 суток [6]. В другом исследовании [10], включавшем 108 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с различной сахароснижающей терапией, хотя бы один эпизод гипогликемии был выявлен у 49% пациентов и у 37% отмечались ночные гипогликемии. Также из всех эпизодов гипогликемии 75% были бессимптомными, что демонстрирует низкую надежность определения гипогликемий только лишь на основе симптомов или измерения глюкозы крови при их появлении.

К сожалению, доступность мониторингирования гликемии для выявления гипогликемических эпизодов является ограниченной, что требует выделения групп высокого риска гипогликемий на основании клинических данных и результатов самоконтроля. В исследованиях было показано повышение риска гипогликемий у пациентов при сочетании инсулинотерапии с препаратами сульфонилмочевины, с увеличением длительности диабета и развитием диабетической нефропатии, с длительностью инсулинотерапии, с возрастом пациентов [6, 11, 12]. Для таких пациентов необходимо приложение дополнительных усилий для выявления риска гипогликемий и соответствующей коррекции терапии. При ограниченной возможности проведения мониторингирования актуальным является вопрос о сопоставлении показателей гликемии при самоконтроле с частым определением гликемии у данных пациентов с результатами мониторингирования глюкозы и поиском значений гликемии, позволяющих предполагать гипогликемию по результатам монитора.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить частоту выявления гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после старта инсулинотерапии по результатам структурированного самоконтроля и при мониторингировании глюкозы интерстициальной жид-

кости и предложить пороговые значения глюкозы крови, соответствующие высокому риску гипогликемии; предложить методы оптимизации выявления гипогликемии у пациентов высокого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 16 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после старта инсулинотерапии в условиях эндокринологического стационара. Для всех пациентов перевод на инсулинотерапию был осуществлен по плановым показаниям в связи с недостаточной эффективностью ранее проводимой сахароснижающей терапии. Критериями исключения для участия в исследовании были острые заболевания и состояния в предшествующие 3 месяца, тяжелые инвалидизирующие заболевания с невозможностью самостоятельного проведения самоконтроля гликемии, инсулинотерапии, регулярных визитов в клинику. Общая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Приведенные характеристики соответствуют широко представленной в обычной клинической практике группе пожилых пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета 2-го типа, у которых инсулинотерапия начинается при длительно существующем высоком уровне гликемии. За 3 месяца терапии у пациентов отмечено значительное снижение гликированного гемоглобина, была несколько уменьшена доза инсулина по сравнению с назначенной в стационаре.

Всем пациентам проводилось обучение, которое включало обучение структурированному самоконтролю по методике Accu-Chek 360 View с ежедневным определением гликемии 7 раз в день и внесением результатов в таблицу с построением графика колебаний гликемии. Целевые уровни гликемии для графика были индивидуализированы в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [7]. Для проведения самоконтроля пациентам были выданы глюкометры Accu-Chek Active и тест-полоски.

Всем пациентам было выполнено мониторирование глюкозы в интерстициальной жидкости с использованием системы Medtronic MiniMed CGM System Gold (MiniMed, США). Мониторирование проводилось амбулаторно

в течение 3 дней в первую неделю после выписки пациента из стационара и повторно через 3 месяца после начала инсулинотерапии. Одновременно с мониторированием глюкозы крови пациенты осуществляли самоконтроль гликемии согласно методике Accu-Chek View 360.

В настоящей работе в качестве подтвержденной гипогликемии регистрировались все случаи, при которых уровень глюкозы крови при самоконтроле или мониторировании гликемии снижался менее 3,9 ммоль/л. Были выделены группы пациентов с гипогликемиями и без них по данным CGMS и мониторирования, при этом количество гипогликемий, их продолжительность не учитывались.

Для статистической обработки полученных данных использовался программный пакет Statistica 7.0 (StatSoft). Для оценки статистической достоверности различий между группами использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни, различия считались достоверными при уровне p менее 0,05. Данные в работе представлены в формате $M(SD)$, если не указано иное. Для ROC-анализа использовалась программа MedCalc (MedCalc Software) с использованием методики DeLong.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении 32 сеансов мониторирования глюкозы гипогликемии были выявлены в 38% случаев (12 сеансов). Из них в 4 сеансах длительность периодов гипогликемии превышала 5% общего времени мониторирования, в 8 из 12 сеансов зарегистрированы показатели гликемии менее 3 ммоль/л. При сопоставлении различных показателей CGMS у пациентов с гипогликемиями и без них отмечались достоверные отличия в величине среднего уровня гликемии, стандартного отклонения гликемии, индекса MAGE (табл. 2). Существенных различий в максимальных показателях гликемии, времени гипергликемии и площади кривой в зоне гипергликемии не было выявлено. Также у пациентов с гипогликемиями по данным CGMS отмечалось несколько более низкое значение гликированного гемоглобина через 3 месяца терапии, однако различия не достигали статистической значимости (7,0 (0,72)% пр. 7,5 (1,13%) $p = 0,15$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии с гипогликемиями средние показатели гликемии, а также частота и выраженность гипергликемий могут несущественно отличаться от группы без гипогликемий. При случайном измерении гликемии также высоки шансы обнаружить гипергликемию, что может привести к неверной интерпретации состояния углеводного обмена и к неверным решениям по коррекции терапии.

При структурированном самоконтроле гликемии, проводимом параллельно с CGMS, гипогликемии были выявлены в 16% случаев (в 5 сеансах из 32). В одном случае у пациента гипогликемии не было зарегистрировано по результатам CGMS – у этого пациента минимальное значение глюкозы крови по результатам мониторирования составило 4,1 ммоль/л. У 7 пациентов с гипогликемиями по данным CGMS структурированный самоконтроль не позво-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Возраст, лет	63 (6,7)
Длительность сахарного диабета, лет	13 (8,6)
ИМТ, кг/м ²	31 (5,0)
НвA1c перед началом инсулинотерапии, %	8,7 (1,22)
НвA1c через 3 месяца инсулинотерапии, %	7,4 (1,07)
Суточная доза инсулина на старте лечения, Ед/сут	44 (24,8)
Суточная доза инсулина через 3 мес., Ед/сут	39 (22,0)

Таблица 2. Различия показателей мониторингирования гликемии у пациентов с гипогликемиями и без них по данным CGMS

	Без гипогликемий	С гипогликемиями	p
Средняя гликемия, ммоль/л	9,0(1,2)	7,9(1,2)	0,018
Максимальная гликемия, ммоль/л	15,2(2,9)	15,4(2,1)	0,2
Минимальная гликемия, ммоль/л	4,8(0,8)	2,7(0,5)	<0,0001
Время в зоне гипергликемии, %	28(17,9)	23(9,8)	0,76
Площадь кривой в зоне гипергликемии, ммоль/л*ч	0,59	0,50	0,65
Стандартное отклонение гликемии, ммоль/л	2,1	2,8	0,003
Индекс MAGE, ммоль/л	5,3	7,1	0,005

лил выявить гипогликемии. При этом у 2 пациентов из семи время гипогликемии составило 13% и 17% от всего времени мониторингирования, а минимальные показатели глюкозы крови – 2,7 ммоль/л и 2,2 ммоль/л соответственно. Данные о результатах мониторингирования гликемии и минимальных уровнях гликемии при самоконтроле этих 7 пациентов представлены в таблице 3, а пример результата CGMS – на рисунке 1.

Приведенные данные демонстрируют, что у 6 пациентов из 7 невыявленные гипогликемии приходились на ночное время, в связи с чем и не были выявлены при проведении самоконтроля по структурированной схеме. В то же время лишь один эпизод дневной гипогликемии оказался невыявленным при структурированном самоконтроле по протоколу Accu-Chek 360 View, данный эпизод характеризовался не столь глубоким снижением гликемии (до 3,2 ммоль/л) и относительно небольшой продолжительностью гипогликемий.

Таким образом, структурированный самоконтроль в течение 3 дней позволил выявить 5 из 12 (42%) случаев гипогликемий, зарегистрированных по данным мониторингирования. У 7 пациентов гипогликемии остались невыявленными, при этом у 6 из них гипогликемии приходились на ночной период времени. У пациентов с невыявленными гипогликемиями при самоконтроле были зарегистрированы минимальные уровни глюкозы крови в диапазоне 4,4–5,3 ммоль/л. При этом для группы пациентов без гипогликемий по данным мониторингирования аналогичный диапазон составил 4,1–7,3 ммоль/л, то есть наблюдалось полное перекрытие диапазонов.

В то же время для значения минимальной гликемии при самоконтроле в 5,0 ммоль/л отмечался только один случай гипогликемии по данным мониторингирования, при этом в зону риска гипогликемии были бы также включены дополнительные 6 пациентов, у которых минимальные

Таблица 3. Минимальные результаты гликемии по результатам самоконтроля и данные мониторингирования глюкозы у пациентов с гипогликемиями, не выявленными при структурированном самоконтроле (в порядке увеличения времени гипогликемии)

№ пациента	Минимальная гликемия при самоконтроле, ммоль/л	Минимальная гликемия при CGMS, ммоль/л	Время нахождения в гипогликемии, %	Ночные гипогликемии по CGMS, да/нет (время)
1	4,6	3,6	1	да (03:00–04:00)
2	5,3	3,2	2	нет (12:00–13:00)
3	4,8	2,2	2	да (00:00–01:00)
4	4,8	2,2	3	да (23:00–03:00)
5	4,5	2,8	7	да (00:00–03:00)
6	4,4	2,7	13	да (01:00–07:00)
7	4,3	2,2	17	да (01:00–07:00)

Рисунок 1. Результаты мониторингирования гликемии у пациента №7

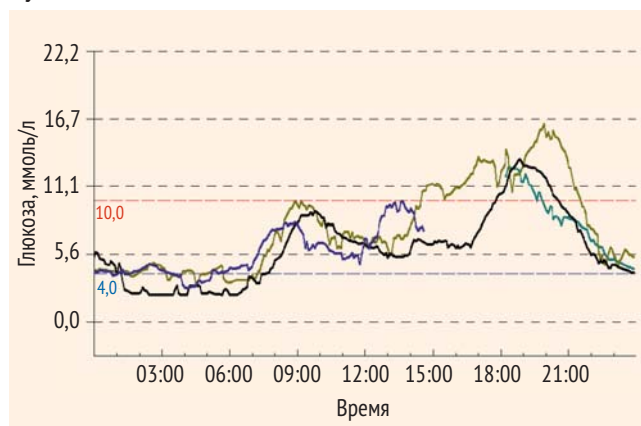
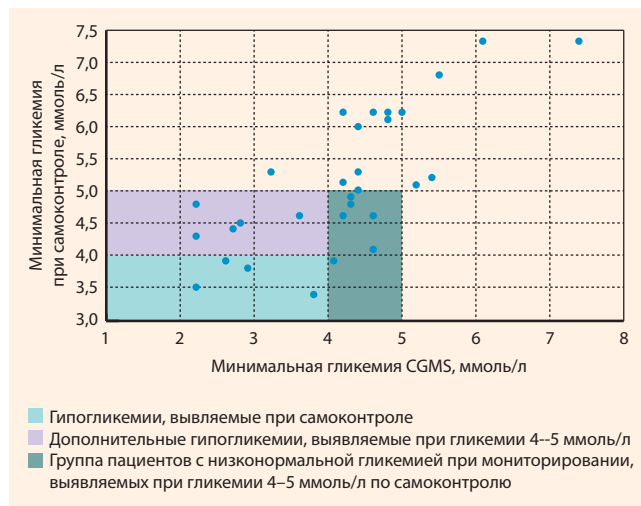


Рисунок 2. Показатели минимальной гликемии по данным мониторингирования и самоконтроля пациента №7



показатели гликемии при CGMS находились в диапазоне 4–5 ммоль/л (рис. 2).

При проведении ROC-анализа (рис. 3) наибольшее значение площади под кривой было получено для значения минимальной гликемии при самоконтроле в 4,8 ммоль/л; в этом случае чувствительность для выявления любой гипогликемии по данным мониторингирования составила 92% (95%ДИ 62–99,8) при специфичности 74% (95%ДИ 51–93).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

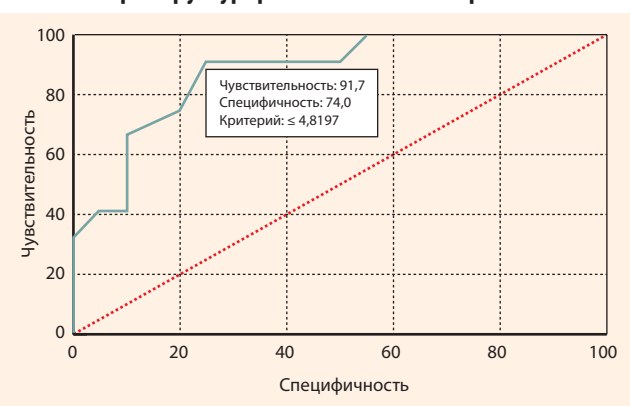
Полученные результаты позволяют сформулировать следующие выводы:

Проведение структурированного самоконтроля с 7-кратным измерением гликемии по протоколу Accu-Chek 360 View с применением глюкометров Accu-Chek Active позволяет с достаточной надежностью выявлять гипогликемии в дневное время

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после старта инсулинотерапии отмечается высокая частота ночных гипогликемий, которые не выявляются при рутинном самоконтроле глюкозы крови в течение дня. В связи с этим регулярное измерение глюкозы крови ночью может быть рекомендовано всем пациентам данной группы вне зависимости от наличия подозрительных симптомов и показателей гликемии натошак.

Минимальные показатели гликемии в течение дня менее 4,8–5 ммоль/л свидетельствуют о повышенном

Рисунок 3. ROC-кривая для выявления гипогликемии по данным мониторингирования по минимальному уровню глюкозы при структурированном самоконтроле



риске ночных гипогликемий и могут быть расценены как свидетельство необходимости более частого самоконтроля гликемии, в том числе и ночное время.

Мониторирование глюкозы может быть использовано в качестве методов выявления гипогликемий, прежде всего ночных, у пациентов с высоким их риском и при низкормальных показателях гликемии в течение дня и при наличии сомнений в выборе сахароснижающей терапии. 

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Yun J-S, Ko S-H. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2016, 40(6): 423-432. doi: 10.4093/dmj.2016.40.6.423.
2. Luk AOY, Ho TST, Lau ESH, et al. Association of self-reported recurrent mild hypoglycemia with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: Prospective analysis of the Joint Asia Diabetes Evaluation Registry. *Barzilay J, ed. Medicine*, 2016, 95(45): e5183. doi: 10.1097/MD.0000000000005183.
3. Ahren B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*, 2013, 9: 155-163. doi: 10.2147/VHRM.S33934.
4. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии. *Сахарный диабет*, 2012, 1: 25–30.
5. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете. *Сахарный диабет*, 2010, 3: 46-50.
6. Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазулина О.Н., Прудникова М.А., Тянь Н.В., Коненков В.И. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторингирования глюкозы. *Сахарный диабет*, 2014, 1: 75–80.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2017. doi: 10.14341/DM20171S8.
8. Anderson M, Powell J, Campbell KM, Taylor JR. Optimal management of type 2 diabetes in patients with increased risk of hypoglycemia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2014, 7: 85-94. doi: 10.2147/DMSO.S48896.
9. Pazos-Couselo M, García-López JM, González-Rodríguez M, Gude F, Mayán-Santos JM, Rodríguez-Segade S, Rodríguez-García J, Casanueva F. High incidence of hypoglycemia in stable insulin-treated type 2 diabetes mellitus: continuous glucose monitoring vs. self-monitored blood glucose. *Observational prospective study. Can J Diabetes*, 2015 Oct, 39(5): 428-33. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.05.007.
10. Gehlert RR, Dogbey GY, Schwartz FL, Marling CR, Shubrook JH. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes – More Common Than You Think: A Continuous Glucose Monitoring Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2015, 9(5): 999-1005. doi: 10.1177/1932296815581052.
11. Bae JP, Duan R, Fu H, Hoogwerf BJ. Risk Factors for Nocturnal Hypoglycemia in Insulin-treated Patients With Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of Observational Data Derived From an Integrated Clinical Trial Database. *Clin Ther*, 2017 Sep, 39(9): 1790-1798.e7. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.037.
12. Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Takemoto M, Tokuyama Y, Saito T, Yokote K. Continuous glucose monitoring reveals hypoglycemia risk in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Investig*, 2018 Jan, 9(1): 69-74. doi: 10.1111/jdi.12676.



XII Научно-практическая конференция

Современная гематология. Проблемы и решения

Конференция 4-х столиц (Москва, Минск, Астана, Ташкент)

Тематическая выставочная экспозиция

15-16 ноября 2018 года

Москва, Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XII Научно-практической конференции «Современная гематология. Проблемы и решения», которая состоится 15-16 ноября 2018 года, в Здании Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36).

Конференция организуется в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Цель конференции

- ✓ Повышение профессионального уровня и квалификации врачей гематологов;
- ✓ Внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен достижениями, результатами;
- ✓ Эффективное использование возможностей и средств ЛПУ;
- ✓ Своевременная диагностика, правильный выбор специалиста;
- ✓ Анализ достижений и эффективных методов комплексного лечения гематологических заболеваний в клинической практике;
- ✓ Обучение профессиональным навыкам врачей-гематологов лечению больных с гематологическими и онкологическими заболеваниями, обмен опытом;
- ✓ Улучшение качества жизни пациента с гематологическими заболеваниями.

Патронат конференции

Департамент здравоохранения города Москвы

Российское профессиональное общество онкогематологов

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциация специалистов сопроводительной терапии при раке

Кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Основные тематические направления конференции

1. Острые лейкозы.
2. Хронические миелопролиферативные заболевания.
3. Хронический лимфолейкоз.
4. Неходжкинские лимфомы.
5. Лимфома Ходжкина.
6. Анемия.
7. Сопроводительная терапия.
8. Нарушения свертывания крови.
9. Орфанные заболевания в гематологии.

Докладчики и аудитория

С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, ведущие ученые и практики ведомственных, коммерческих и общественных организаций. Также доклады по заболеваниям системы крови у взрослых и детей представят ведущие специалисты Минска, Астаны и Ташкента.

Постоянные участники конференции: руководители, врачи, специалисты больниц и клиник города Москвы, Московской области, а также других регионов РФ (в 2017 году в конгрессно-выставочном мероприятии приняли участие около 300 человек, on-line – 530 человек).

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, средств диагностики, препаратов крови и кровозаменителей, диагностического и лабораторного оборудования, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Организатор: Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог».

Время проведения: 15-16 ноября 2018 года с 9:00 до 18:00 (Вход по пригласительным билетам).

Адрес проведения: г. Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36.

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.

Материалы конференции предоставляются при регистрации.

По окончании конференции выдается свидетельство участника.

Организована on-line трансляция конференции – подробная информация на сайте www.imfd.ru

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки!

Координатор проекта:

Мезенова Елена Александровна

Менеджер проекта:

Тихомирова Валерия



Информационно-выставочное агентство

«ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д.25, стр.1

Тел./факс: (495) 797-62-92; (499) 750-07-27; (499) 750-07-47

E-mail: info@imfd.ru

Сайт: www.imfd.ru

РЕКЛАМА

ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГОТОВОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИНА ДЕГЛУДЕК И ЛИРАГЛУТИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

В связи с растущей распространенностью и прогрессированием сахарного диабета (СД) 2-го типа продолжают поиски оптимального лекарственного средства не только для достижения целевого уровня гликемического контроля, но и снижения массы тела и риска гипогликемических состояний. В целях повышения приверженности к лечению разрабатываются новые комбинации сахароснижающих препаратов. По результатам исследований добавление однократной инъекции фиксированной комбинации инсулин деглудек/лираглутид эффективно в отношении гликемического контроля и снижения массы тела, в целом хорошо переносится пациентами и является предпочтительным у лиц с плохо контролируемым СД 2-го типа на терапии пероральными сахароснижающими средствами в адекватных дозах и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и/или базальным инсулином в целях снижения риска гипогликемии, ассоциированной с инсулинотерапией.

Ключевые слова: гликемический контроль, сахарный диабет, лираглутид, инсулин деглудек.

A.S. POGORELOVA, University Clinical Hospital No.2 of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University
A REVIEW OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THE FINISHED FIXED-RATIO COMBINATION OF INSULIN DEGLUDEC AND LIRAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Due to the growing prevalence and progression of type 2 diabetes mellitus (DM), the researchers continue the search for the optimal drug not only to achieve the target level of glycaemic control, but also to reduce body weight and the risk of hypoglycaemic conditions. The new combinations of hypoglycaemic drugs are being developed in order to increase adherence to treatment. The studies showed that the addition of a single injection of a fixed combination of insulin degludec/liraglutide is effective for glycaemic control and weight loss, generally well tolerated by patients and is preferred in individuals with poorly controlled type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents at adequate doses and/or glucagon-like peptide-1 receptor agonists and/or basal insulin to reduce the risk of hypoglycemia associated with insulin therapy.

Keywords: glycaemic control, diabetes mellitus, liraglutide, insulin degludec.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена и занимающее четвертое место среди лидирующих причин смертности в развитых странах [4]. Основной вклад в эпидемиологию диабета в целом вносит сахарный диабет 2-го типа, поскольку на него приходится 92% случаев этого заболевания [2]. Целью лечения СД 2-го типа является предотвращение острых и поздних осложнений и улучшение качества жизни пациентов. Ключевым параметром терапевтического воздействия является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), отражающий качество гликемического контроля, повышение которого определяет риск развития поздних осложнений, смертности и увеличения расходов здравоохранения [28]. Целевой уровень HbA_{1c} устанавливается индивидуально и, как правило, не превышает 7,5% (58 ммоль/

моль). Однако в России на 2017 год лишь 52% пациентов с СД 2-го типа достигли рекомендованного целевого уровня с учетом положительной динамики роста этого показателя в течение последних 5 лет [1]. Ведущими препятствиями для достижения оптимального гликемического контроля являются гипогликемия, прибавка массы тела и приверженность лечению. Гипогликемия зачастую сопровождается нейрогликопеническими симптомами, снижает работоспособность, социальную активность и качество жизни пациентов [3]. Согласно исследованиям, человек с СД 2-го типа, получающий инсулин, в среднем испытывает как минимум 1 эпизод гипогликемии каждые 2 недели [17]. Тяжелые гипогликемические состояния могут стать причиной летального исхода [7].

Другим барьером достижения целей гликемического контроля является прибавка массы тела. Увеличение веса также повышает риск сердечно-сосудистых ослож-

нений, смерти, требует интенсификации терапии, дополнительных затрат здравоохранения и снижает качество жизни [9, 24].

По результатам популяционных исследований, количество инъекций является одним из основных факторов, влияющим на приверженность лечению лиц с СД 2-го типа, получающим препараты для парентерального введения [25]. Частой причиной стагнации в лечении диабета и уклонения от назначения интенсифицированной инсулинотерапии, даже при наличии соответствующих показаний, является сложность схемы лечения как для врача, так и для пациента [8]. Таким образом, упрощение режима терапии позволяет повысить не только приверженность пациента лечению, но и расширить возможность более ранней интенсификации лечения со стороны врача.

Согласно Российским «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», коррекцию терапии следует осуществлять каждые 3–6 месяцев в случае недостижения целевого значения уровня HbA_{1c} [2]. При этом в случае назначения инсулина приоритетным является использование аналогов человеческого инсулина или готовых смесей аналогов инсулина в целях минимизации риска гипогликемических состояний и упрощения режима терапии. При выборе другого сахароснижающего препарата в большинстве клинических ситуаций предпочтительным является назначения аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутида как единственного средства из группы агонистов рецепторов ГПП-1, доказавшего на сегодняшний день не только свою эффективность в отношении достижения адекватного гликемического контроля и снижения веса, но и в отношении снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Инсулин деглудек в комбинации с лираглутидом (ИДегЛира) – новое лекарственное средство для лечения СД 2-го типа в случае недостаточной эффективности пероральных сахароснижающих препаратов в адекватных дозах или их комбинации с агонистом рецепторов ГПП-1 или базальным инсулином. Препарат содержит базальный аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия (инсулин деглудек) и аналог ГПП-1 (лираглутид), которые уже включены в национальные рекомендации по лечению СД 2-го типа. Целью данного обзора является освещение основных аспектов эффективности и безопасности применения новой готовой фиксированной комбинации препаратов.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД

Инсулин деглудек и лираглутид обладают взаимодополняющим механизмом действия, который в случае их комбинации обеспечивает стабильный сахароснижающий эффект в отношении как значений гликемии натощак, так и постприандальной гликемии, улучшая гликемический контроль [21].

Инсулин деглудек – базальный аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, который связывается с инсулиновыми рецепторами в мышечной ткани и адипоцитах и обеспечивает усвоение глюкозы и снижение выброса глюкозы печенью [16]. Лираглутид – аналог человеческого ГПП-1, который связывается и активирует G-белок-сопряженные рецепторы на поверхности β -клеток поджелудочной железы [27]. При повышении гликемии лираглутид вызывает дозозависимое увеличение секреции инсулина, одновременно снижая неадекватно высокую продукцию глюкагона [27]. При снижении гликемии лираглутид способствует уменьшению секреции инсулина, не блокируя при этом продукцию глюкагона [9]. Кроме того, лираглутид обеспечивает снижение чувства голода, стимулирует насыщение, способствуя, таким образом, снижению веса и массы жировой ткани [21, 27].

По результатам исследования DUAL-I (Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes – двойное действие лираглутида и инсулина деглудек при сахарном диабете 2-го типа) у 260 пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа на таблетированной сахароснижающей терапии в группе добавления ИДегЛира в течение 26 недель уровень секреции инсулина в ходе пищевого теста был достоверно выше ($p = 0,048$), чем в группе добавления инсулина деглудек (33,8 против 25,7 пмоль/моль) [29], обеспечивая преимущество ИДегЛира в отношении снижения постприандальной гликемии при использовании меньшей, по сравнению с группой деглудека, дозы инсулина [11].

Стабильная концентрация препарата в крови при ежедневном однократном введении достигается через 2–3 дня [21]. В исследовании DUAL-I с участием 1549 пациентов с СД 2-го типа не выявлено клинически значимых изменений фармакокинетических свойств фиксированной комбинации препаратов по сравнению со свойствами его отдельных компонентов [15].

После подкожной инъекции инсулина деглудек в подкожно-жировую клетчатку формируется депо растворимых стабильных мультитексамеров, которые постепенно диссоциируют, высвобождая мономеры инсулина деглудек, в результате чего происходит медленное и пролонгированное поступление препарата в кровоток [21]. Аналогичным образом в результате самоассоциации после подкожного введения гептамерную структуру формируют молекулы лираглутида, что увеличивает время всасывания и предотвращает разрушение нейтральной эндопептидазой и дипептидил пептидазой-4 (ДПП-4) [21, 27].

Профиль действия инсулина деглудек – стабильный и ровный, без существенных подъемов и спадов активности в течение суток. Продолжительность действия превышает 42 часа, период полувыведения около 25 часов вне зависимости от дозы [23]. Несмотря на опасения в отношении гипогликемии в результате накопления препарата при ежедневном введении, сравнительное исследование различных интервалов инъекции инсулина деглудек (8 и 40 часов) и ежедневного введения

инсулина гларгин 100 ЕД/мл продемонстрировало одинаковое количество эпизодов гипогликемии во всех группах [20]. Это свидетельствует о том, что инсулин деглудек – оптимальный безопасный вариант интенсификации терапии для пациентов, не имеющих возможности ежедневного введения препарата в фиксированное время, также позволяет внести определенную свободу в режим сахароснижающей терапии в случае применения комбинации инсулин деглудек/лираглутид. Хотя предпочтительным все-таки является введение препарата в одно и то же время.

Максимальная концентрация лираглутида после однократного подкожного введения достигается через 9–12 часов, период полувыведения составляет приблизительно 13 часов [22].

Как инсулин деглудек, так и лираглутид в значительной степени связываются с белками плазмы крови [21]. Инсулин деглудек метаболизируется аналогично человеческому инсулину, все образующиеся метаболиты являются неактивными [21]. Путь элиминации из организма лираглутида схож с таковым для других крупных белковых структур и не характеризуется наличием какого-либо ведущего органа выведения [21].

По результатам популяционных исследований возраст, пол и этническая принадлежность не оказывали клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства ИДегЛиры [21]. Однако исследований с участием детей не проводилось. Несмотря на отсутствие изменений фармакокинетики инсулина деглудек у людей с нарушением функции печени или почек [16], концентрация лираглутида в плазме крови претерпевала изменения у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами [21]. В связи с этим применение ИДегЛиры не рекомендовано у лиц с тяжелым нарушением функции почек, а клинического опыта применения препарата у лиц с печеночной недостаточностью не так много, чтобы рекомендовать его использование среди данной категории пациентов [21].

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований лекарственного взаимодействия с ИДегЛиры, анализ *in vitro* показал низкий потенциал межлекарственного взаимодействия на уровне цитохрома P450 или связывающих белков плазмы как для инсулина деглудек, так и для лираглутида [21]. Несмотря на снижение скорости элиминации пищи из желудка, введение лираглутида по результатам исследований не влияло на время всасывания пероральных препаратов [21]. Тем не менее нельзя исключить вероятность взаимодействия ИДегЛиры с варфарином и другими производными кумарина, в связи с чем рекомендован более частый контроль международного нормализованного отношения (МНО) после начала терапии у таких пациентов [21].

ДОЗА И СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ

Стабильный профиль действия определяет возможность однократной инъекции в день вне зависимости от

приема пищи в любое время суток [21]. Препарат выпускается в шприц-ручке объемом 3 мл с концентрацией инсулина деглудек 100 ЕД и лираглутида 3,6 мг/мл. Препарат вводится подкожно шагами дозы, где один шаг дозы содержит 1 ЕД инсулина деглудек и 0,036 мг лираглутида [21]. В целях оптимизации гликемического контроля рекомендовано постепенное увеличение дозы препарата на 2 шага на основании оценки уровня гликемии натощак, начиная с минимально рекомендованной дозы в 16 шагов (16 ЕД инсулина деглудек и 0,58 мг лираглутида) до максимальной суточной дозы в 50 шагов (то есть доза ИДегЛиры 50 ЕД/1,8 мг) [21].

Для определения оптимальной схемы титрации дозы ИДегЛиры в открытом исследовании DUAL-VI пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} около 8,1%, средняя продолжительность заболевания около 8,4 лет) на терапии метформин ± пиоглитазон рандомизировали в группу ИДегЛиры с титрацией дозы 1 раз в неделю, основываясь на двух значениях гликемии натощак, или в группу ИДегЛиры с титрацией дозы 2 раза в неделю, основываясь на трех значениях гликемии натощак [14]. По результатам исследования через 32 недели около 90% пациентов достигли целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ в обеих группах, средний уровень гликемии натощак по окончании периода наблюдения также оказался одинаковым. Различий в средней дозе фиксированной комбинации препаратов через 32 недели не отмечено. Тем не менее снижение массы тела было больше в группе более интенсивной титрации дозы (-2,0 против -1,0 кг) [14]. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности обоих режимов титрации, предоставляя клиницистам возможность выбора.

При переводе пациентов на ИДегЛиру, уже находящихся на терапии базальным инсулином или лираглутидом, их следует отменить накануне, а на следующий день вводить новый препарат в выбранной дозе. В случае перевода с агониста рецепторов ГПП-1 для еженедельного применения инъекцию ИДегЛиры следует отложить до следующей запланированной инъекции ранее назначенного препарата в связи с отсутствием данных об их возможном сочетании [13].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД

Терапевтическая эффективность ИДегЛиры в качестве дополнительной терапии при неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов или других агонистов рецепторов ГПП-1 или базального инсулина изучалась в ходе 7 клинических рандомизированных мультинациональных исследований III фазы: DUAL-I [11], -II [6], -III [19], -IV [26], -V [18], -VI [14], -VII [5], а также в течение 26 недель продления исследования DUAL-I [12].

Исследования проводились с участием пациентов, ранее не получавших (DUAL-I, -III, -IV, -VI) и получавших (DUAL-II, -V, -VII) инсулин. Результаты суммированы в *таблице*.

В открытом исследовании DUAL-I пациентам с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} 8,3%, средняя продолжительность заболевания 6,6–7,2 лет), которые в течение ≥ 90 дней до включения получали метформин ($\pm$ пиоглитазон), добавляли одну инъекцию ИДегЛири, только инсулин деглудек или только лираглутид [11]. По результатам через 26 недель в группе ИДегЛири произошло значительно более выраженное снижение среднего уровня HbA_{1c} , достигнув в среднем 6,4% по сравнению с 6,9 и 7,0% в группах инсулина деглудек и лираглутида, соответственно, достигнув критериев «не меньшей» эффективности по сравнению с инсулином деглудек и большей эффективности по сравнению с лираглутидом ($p < 0,0001$) [11]. При этом с учетом дизайна «лечение до цели» суточная доза инсулина в группе комбинации с лираглутидом была в среднем на 28% меньше в сравнении с группой добавления только инсулина деглудек (38 против 53 ЕД, $p < 0,0001$). Средняя доза лираглутида составила 1,4 и 1,8 мг в группах добавления ИДегЛири и только лираглутида соответственно [11]. Таким образом, количество человек, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$, в группе комбинации инсулин деглудек/лираглу-

тид, было 81 и 70%, соответственно, против 65 и 47% в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$) и 60 и 41% в группе лираглутида ($p < 0,0001$) [11]. Также отмечено более выраженное снижение уровня гликемии натощак в группе добавления ИДегЛири по сравнению с группой добавления только лираглутида (табл.) [11]. Снижение средней постпрандиальной гликемии (через 90 минут) также было более выражено в группе добавления ИДегЛири, чем в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$). Достоверных различий с группой добавления только лираглутида по этому показателю не выявлено [11].

Снижение веса было наиболее значимым в группе добавления только лираглутида с меньшим, но клинически значимым эффектом в группе ИДегЛири (в среднем -0,5 кг при сравнении с группой добавления только инсулина деглудек $p < 0,0001$) и прибавкой веса в группе добавления только инсулина деглудек (в среднем +1,6 кг) (табл.) [11].

В итоге количество пациентов, достигших шести комбинированных конечных точек и целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0$ или $\leq 6,5\%$ без прибавки массы тела и/или эпизодов гипогликемии, было значительно выше в группе ИДегЛири в сравнении с группой добавления инсулина деглудек:

Таблица. Эффективность готовой фиксированной комбинации инсулин деглудек/лираглутид по результатам клинических исследований III фазы DUAL

Исследование (продолжительность в неделях)	Исходная терапия	Группы	Кол-во человек	Среднее изменение от исходного уровня [исходное значение]		
				HbA _{1c} (%)	гликемия натощак (ммоль/л)	Вес (кг)
Пациенты, ранее не получавшие инсулин						
DUAL-1 (26 недель) [11]	Мет ± Пио	Дег/Лири Дег Лири	833 413 414	-1,9 [8,3]*** -1,4 [8,3] -1,3 [8,3]	-3,62 [9,2] ⁺ -3,61 [9,4] -1,75 [9,0]	-0,5 [87,2]** +1,6 [87,4] -3,0 [87,4]
DUAL-1 продленная фаза (52 недели) [12]	Мет ± Пио	Дег/Лири Дег Лири	665 333 313	-1,8 [8,3]*** -1,4 [8,3] -1,2 [8,3]	-3,45 [9,2] ⁺ -3,39 [9,4] -1,67 [9,0]	-0,4 [87,2]** +2,3 [87,4] -3,0 [87,4]
DUAL-III (26 недель) [19]	Мет + аГПП-1 ± СМ или Пио	Дег/Лири Прежняя терапия аГПП-1	292 146	-1,3 [7,8]** -0,3 [7,7]	-2,98 [9,0]** -0,60 [9,4]	+2,0 [95,6] -0,8 [95,5] [#]
DUAL-IV (26 недель) [26]	Мет ± СМ	Дег/Лири Плацебо	289 146	-1,5 [7,9] [§] -0,5 [7,9]	-2,60 [9,1] [§] -0,31 [9,1]	+0,5 [87,2] -1,0 [89,3] [#]
Пациенты, ранее получавшие инсулин						
DUAL-II (26 недель) [6]	Мет + базальный инсулин ± СМ или глинид	Дег/Лири + Мет Дег + Мет	199 199	-1,9 [8,7]** -0,9 [8,8]	-3,46 [9,7]* -2,58 [9,6]	-2,7 [95,4]** 0 [93,5]
DUAL-V (26 недель) [18]	Мет + инсулин гларгин 100	Дег/Лири + Мет Гларгин 100 + Мет	278 279	-1,8 [8,4] [¶] -1,1 [8,2]	-2,83 [8,9] -2,77 [8,9]	-1,4 [88,3] [¶] +1,8 [87,3]
DUAL-VII (32 недели) [5]	Мет + инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Дег/Лири + Мет Гларгин 100 + Аспарт + Мет	244 245	-1,5 [8,2] -1,5 [8,2]	-2,4 [8,5] -1,9 [8,3]	-0,9 [87,2] [§] +2,6 [88,2]

Примечание: Мет – метформин; Пио – пиоглитазон; Дег – инсулин деглудек; Лири – лираглутид; агПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; СМ – препарат сульфонилмочевины; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ в сравнении с группой инсулина деглудек, * $p < 0,0001$ в сравнении с группой лираглутида, ** $p < 0,001$ в сравнении с группой агониста рецепторов ГПП-1, [§] $p < 0,001$ в сравнении с группой плацебо, [¶] $p < 0,001$ в сравнении с группой инсулина гларгин 100 ЕД/мл, [§] $p < 0,0001$ в сравнении с группой базис-болюсной инсулинотерапии.

32% против 9% ($p < 0,0001$) [11]. Значительно больше пациентов достигли целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ без эпизодов гипогликемии в группе добавления ИДегЛира в сравнении с группой добавления только лираглутида (52 против 40%, $p < 0,0001$) [11].

В фазе продления исследования DUAL-I до 52 недель эффективность фиксированной комбинации ИДегЛира в отношении гликемического контроля и снижения массы тела сохранялась [12]. При этом доза инсулина деглудек была увеличена в среднем до 62 ЕД, тогда как доза инсулина деглудек в составе фиксированной комбинации с лираглутидом возросла лишь на 39 ЕД и была на 37% меньше. Пост-хок-анализ также показал преимущество ИДегЛира в сравнении с добавлением только инсулина деглудек или только лираглутида в отношении снижения уровня HbA_{1c} вне зависимости от его исходных значений, индекса массы тела и продолжительности диабета [27].

В открытом исследовании DUAL-III пациенты с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} около 7,8%, средняя продолжительность заболевания около 10,4 лет), получавшие максимальные дозы агонистов рецепторов ГПП-1 (однократно лираглутид или двукратно эксенатид), были рандомизированы в группы продолжения прежней терапии в комбинации с метформином ($\pm$ пиоглитазон $\pm$ препарат из группы сульфонилмочевины) или перевода на терапию ИДегЛира [19]. Через 26 недель лечения в группе ИДегЛира наблюдалось более выраженное снижение уровня HbA_{1c} (табл.), среднего уровня гликемии натощак (табл.), большее количество человек, достигших целевого значения $HbA_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$ (75 и 63% против 36 и 23%, соответственно, $p < 0,001$), чем в группе продолжения лечения агонистом рецепторов ГПП-1 [17]. В целом результаты подтвердили большую эффективность в отношении гликемического контроля ИДегЛира по сравнению с группой терапии агонистом рецепторов ГПП-1 и несколькими пероральными сахароснижающими препаратами.

Однако в группе ИДегЛира отмечена прибавка в весе по сравнению с группой продолжения лечения агонистом рецепторов ГПП-1 (+2,0 против -0,8 кг, $p < 0,001$, табл.) [19]. Хотя следует отметить, что наибольшая прибавка в весе произошла в группе пациентов, получавших в составе терапии препараты сульфонилмочевины (+3,3 кг), в сравнении теми, кто их не получал (+1,6 кг).

Тем не менее по результатам анализа анкетных данных Инструмента оценки влияния лечения диабета на качество жизни (Treatment-Related Impact Measure-Diabetes, TRIM-D) и Вопросника удовлетворенности лечением диабета (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status, DTSQs) общие показатели и значения по отдельным доменам (управление диабетом, бремя лечения, образ жизни, приверженность к лечению и психологическое здоровье) улучшились в группе ИДегЛира в большей степени, чем в группе продолжения лечения агонистом рецепторов ГПП-1 ($p < 0,05$) [19].

Результаты двойного слепого исследования DUAL-IV с участием пациентов с плохо контролируемым СД 2-го

типа (средний уровень HbA_{1c} 7,9%, средняя продолжительность заболевания около 9 лет), получавших препарат из группы сульфонилмочевины ($\pm$ метформин), через 26 недель терапии также продемонстрировали эффективность добавления ИДегЛира в сравнении с плацебо в отношении снижения среднего уровня HbA_{1c} , гликемии натощак (табл.) и количества человек, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$ ($p < 0,001$) [26]. Однако в группе плацебо отмечалось снижение массы тела в сравнении с группой ИДегЛира (-1,0 против +0,5 кг, $p < 0,001$). Средняя доза ИДегЛира по окончании исследования составила 28 шагов дозы (что соответствует дозе инсулина деглудек 28 ЕД и лираглутида 1 мг), средняя доза плацебо – 44 шага дозы [26].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД У ЛИЦ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ИНСУЛИН

В двойном слепом исследовании DUAL-II пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} около 8,8%, средняя продолжительность заболевания около 11 лет), получавших базальный инсулин в комбинации с метформином и/или препаратом из группы сульфонилмочевины или глинидов, рандомизировали в группы однократного введения фиксированной комбинации ИДегЛира или однократного введения инсулина деглудек [6]. В связи с тем, что целью исследования было оценить вклад лираглутида в эффективность ИДегЛира, доза инсулина в обеих группах через 26 недель была одинакова, составив максимально 45 ЕД [6]. По результатам исследования добавление ИДегЛира, в сравнении с группой добавления инсулина деглудек, приводило к более существенному снижению уровня HbA_{1c} , среднего уровня гликемии натощак (табл.), постпрандиальной гликемии ($p = 0,026$) и к снижению массы тела (-2,7 кг) в отличие от отсутствия изменений веса в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$) [6]. В группе ИДегЛира большее количество человек достигли целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$ (60 и 45% против 23 и 13%, $p < 0,0001$) и шести комбинированных конечных точек (т. е. целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0$ и $\leq 6,5\%$ без прибавки массы тела и/или эпизодов гипогликемии) [6]. Таким образом, при использовании эквивалентных доз инсулина комбинация инсулина деглудек с лираглутидом обеспечивает лучший гликемический контроль, при этом способствуя снижению веса и риска гипогликемии.

В открытом исследовании DUAL-V пациентов с плохо контролируемым диабетом 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} около 8,4%, средняя продолжительность заболевания около 11 лет), получавших инсулин гларгин 100 ЕД/мл, рандомизировали в группы однократного введения ИДегЛира или продолжения терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл в сочетании с метформином [18]. Комбинация ИДегЛира через 26 недель лечения оказалась значительно более эффективной в сравнении с инсулином гларгин в отношении снижения уровня HbA_{1c} (табл.) и увеличения количества человек, достигших целевого уровня

HbA_{1c} < 7,0% (72 против 47%, $p < 0,001$), и двух комбинированных конечных точек: целевого уровня HbA_{1c} < 7,0% без эпизодов гипогликемии (54 против 29%) или целевого уровня HbA_{1c} < 7,0% без эпизодов гипогликемии и прибавки массы тела (39 против 12%) [18]. Также отмечалась положительная динамика снижения веса в группе ИДегЛира (-1,4 против +1,8 кг, $p < 0,001$, табл.) и значительно меньшая средняя суточная доза инсулина (41 против 66 ЕД инсулина гларгин, $p < 0,001$) [18].

Кроме того, анализ анкетных данных Инструмента оценки влияния лечения диабета на качество жизни (Treatment-Related Impact Measure-Diabetes, TRIM-D) продемонстрировал более высокие показатели в группе ИДегЛира по сравнению с группой инсулина гларгин ($p = 0,003$) в основном за счет доменов «бремя лечения» ($p = 0,002$) и «управление диабетом» ($p < 0,001$), свидетельствуя о большей удовлетворенности терапией при применении ИДегЛира [18].

Для оценки эффективности фиксированной комбинации ИДегЛира в сравнении с базис-болюсной терапией в открытом исследовании DUAL-VII пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа (средний уровень HbA_{1c} 8,2%, средняя продолжительность заболевания около 13 лет), получавших инсулин гларгин 100 ЕД/мл (20–50 ЕД в сутки) и метформин, рандомизировали в группы комбинации ИДегЛира или продолжения терапии инсулином гларгин с добавлением прандиального инсулина аспарт в количестве 4 или менее инъекций в день [5]. Через 32 недели различий в снижении уровня HbA_{1c} и среднего уровня гликемии натощак между группами не отмечено (табл.), что свидетельствует об одинаковой сахароснижающей эффективности ИДегЛира в сравнении с базис-болюсной терапией ($p < 0,0001$). При этом количество подтвержденных эпизодов гипогликемии, в том числе ночных, в группе ИДегЛира было на 89% меньше, чем на базис-болюсной инсулинотерапии ($p < 0,0001$) [5], что говорит о большей безопасности комбинированного препарата. Также в отличие от группы, получавшей базис-болюсную инсулинотерапию, комбинация с ИДегЛира способствовала снижению веса (табл.) [5], что особенно важно для пациентов с СД 2-го типа. Средняя доза инсулина по окончании периода наблюдения в группе ИДегЛира составила 40 ЕД, тогда как в группе базис-болюсной инсулинотерапии – 84 ЕД (в т. ч. 52 ЕД доза базального инсулина) [5]. При этом около 90% участников исследования через 26 недель получали как минимум 3 инъекции инсулина аспарт и 1 инъекцию базального инсулина в день, тогда как в группе комбинации ИДегЛира пациенты осуществляли всего 1 инъекцию в день [5].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД

В целом комбинация ИДегЛира по результатам клинических исследований III фазы хорошо переносилась пациентами. Побочные эффекты были аналогичны таковым при назначении инсулина деглудек или лираглутида в исследованиях DUAL-I и -II [6, 11]. В этих исследованиях

≤ 2% участников в обеих группах ИДегЛира и инсулина деглудек и 5,8% пациентов в группе лираглутида выбыли до окончания исследования в связи с нежелательными явлениями терапии [6, 11]. В исследованиях DUAL-III, -IV и -V профиль переносимости был аналогичен предыдущим результатам [18, 19, 26]. Большинство побочных явлений были легкой или средней степени выраженности. Наиболее часто по результатам исследований DUAL-I, -II и -IV возникали головные боли, назофарингиты, гастроинтестинальные симптомы, повышение уровней липаз и дислипидемия (рис.) [6, 16, 26]. Общая частота нежелательных явлений в группе ИДегЛира и плацебо были одинаковыми [34]. Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, диарея, рвота и снижение аппетита) значительно реже возникали в группе ИДегЛира, чем в группе лираглутида в исследовании DUAL-I и его продлении (рис.) [12]. Однако ни в одном случае наличие и выраженность гастроинтестинальных нежелательных явлений не привело к отказу от назначенной терапии и продолжения участия в исследовании.

В исследовании DUAL-I частота подтвержденной гипогликемии была ниже в группе ИДегЛира, чем в группе инсулина деглудек (1,8 против 2,6 эпизодов/на

Рисунок. Нежелательные явления, встречавшиеся в ≥ 5% случаев при добавлении комбинации инсулина деглудек/лираглутида, инсулина деглудек или лираглутида у пациентов, ранее не получавших [11] и получавших инсулин [6], с плохо контролируемым диабетом



пациента за год лечения, $p = 0,0023$), но выше в сравнении в группой лираглутида (1,8 против 0,2 эпизодов/на пациента за год лечения, $p < 0,0001$) [16]. Среди пяти зарегистрированных эпизодов тяжелой гипогликемии в исследовании DUAL-I три произошли в группе ИДегЛира и два в группе инсулина деглудек. Ночные эпизоды гипогликемии имели место в 6, 8 и 1% случаев при применении комбинации ИДегЛира, инсулина деглудек и лираглутида соответственно [16]. При продлении исследования DUAL-I до 52 недель обнаружилось, что эпизоды гипогликемии на 37% реже возникали в группе ИДегЛира, чем в группе инсулина деглудек ($p < 0,0001$), но чаще, чем в группе лираглутида ($p < 0,0001$) [12]. Частота подтвержденных гипогликемических состояний по результатам исследования DUAL-III также была выше ($p < 0,0001$) в группе ИДегЛира в сравнении с группой продолжения лечения агонистом рецепторов ГПП-1 (2,82 против 0,12 эпизодов/на пациента за год лечения) [19] или плацебо (3,5 против 1,4 эпизодов/на пациента за год лечения) [26]. Безусловно, увеличение частоты гипогликемических эпизодов в вышеуказанных исследованиях было ожидаемо и обусловлено назначением инсулина пациентам, ранее его не получавшим.

У пациентов, ранее получавших инсулин, в исследовании DUAL-IV количество подтвержденных эпизодов гипогликемии и ночных эпизодов гипогликемии было значительно ниже при применении комбинации ИДегЛира, чем при назначении инсулина гларгин (2,23 против 5,05 эпизодов/на пациента за год лечения и 0,22 против 1,23 эпизодов/на пациента за год лечения соответственно) [18]. Также меньше эпизодов гипогликемии, и, что наиболее важно, на 92% меньше эпизодов ночной гипогликемии зарегистрировано было в группе ИДегЛира по сравнению с группой базис-болюсной инсулинотерапии в исследовании DUAL-VII [5].

В группе пациентов, ранее не получавших инсулин, в исследовании DUAL-I три из 18 сердечно-сосудистых эпизодов классифицированы как серьезные [16]. Один случай смерти от сердечно-сосудистого заболевания в группе ИДегЛира и один случай инфаркта миокарда в группе инсулина деглудек были расценены как не связанные с лечением явления. В то время как инфаркт миокарда, произошедший в группе лираглутида, расценен как возможное осложнение терапии [16]. В исследовании DUAL-III было два подтвержденных крупных сердечно-сосудистых эпизода в группе ИДегЛира (оба инсульты) [19], в исследовании DUAL-IV – инфаркт миокарда и инсульт [26]. Среди пациентов, ранее получавших инсулин, по результатам DUAL-II случилось три крупных сердечно-сосудистых события: один инфаркт миокарда в группе ИДегЛира и инфаркт миокарда и инсульт в группе инсулина деглудек [6]. Ни один из вышеуказанных эпизодов не привел к смерти пациента.

Зарегистрировано три случая подтвержденной неоплазии в исследовании DUAL-III (два в группе ИДегЛира и один на лечении агонистом рецепторов ГПП-1) [19] и DUAL-IV (один в группе ИДегЛира и два в группе плацебо) [26]. В исследовании DUAL-I сообщалось о четырех

случаях неоплазии (два в группе ИДегЛира, один в группе инсулина деглудек и один в группе лираглутида) [11]. Тем не менее среди них не было указаний на наличие медуллярной карциномы щитовидной железы и случаев неоплазии щитовидной железы в исследованиях DUAL-I и -II [6, 16]. В исследовании DUAL-VII зафиксирован один случай доброкачественной неоплазии (колоректальный полип) в группе ИДегЛира [5].

На 26-й неделе среди пациентов, ранее не получавших инсулин, в исследовании DUAL-I в группе ИДегЛира и группе лираглутида отмечалось небольшое повышение средних уровней липаз (до 11–15 ЕД/л); во всех группах также незначительно были повышены средние уровни амилазы плазмы крови (до 4–9 ЕД/л) [11]. Несмотря на то что большинство из 178 эпизодов повышения липаз или амилазы не сопровождалось клиническими симптомами, 17 случаев были охарактеризованы как возможные проявления панкреатита. Среди всех групп в данном исследовании было 18 эпизодов подтвержденного или предполагаемого панкреатита у 16 пациентов [11]. У одного пациента в группе лираглутида был подтвержден острый панкреатит, расцененный как не связанный с проводимой терапией. Случаев подтвержденного панкреатита или побочных эффектов со стороны щитовидной железы в исследованиях DUAL-II, -III, -IV и VII не зарегистрировано [5, 6, 19, 26].

МЕСТО КОМБИНАЦИИ ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК/ЛИРАГЛУТИД В ТЕРАПИИ СД 2-ГО ТИПА

Целью лечения СД 2-го типа является достижение оптимального гликемического контроля с минимальной вариабельностью гликемии для предупреждения развития поздних и острых осложнений, наряду с поддержанием максимально хорошего качества жизни. Согласно рекомендациям Американской Диабетологической Ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE), пациентам с плохо контролируемым СД 2-го типа, получающим пероральные сахароснижающие препараты, включая метформин, препараты сульфонилмочевины и/или пиоглитазон в адекватных дозах, целесообразно рекомендовать лекарственное средство из группы агонистов рецепторов ГПП-1 или инсулин [4, 10]. По результатам многоцентровых клинических исследований комбинация ИДегЛира эффективнее снижает уровень HbA_{1c} и обеспечивает оптимальный гликемический контроль в сравнении с инсулином деглудек и лираглутидом в отдельности [11], вызывая меньшее количество эпизодов гипогликемии и прибавку веса в сравнении с инсулином деглудек, и меньшее число нежелательных гастроинтестинальных нежелательных явлений в сравнении с лираглутидом [11]. Учитывая средний уровень снижения HbA_{1c} в ходе клинических исследований [11], пациенты с уровнем $< 9\%$ на пероральных сахароснижающих препаратах могут достичь целевого контроля гликемии с помощью добавления только лираглутида при хорошей переноси-

мости с целью минимизации риска гипогликемии и более эффективного снижения веса. Однако для тех, чей уровень гликированного гемоглобина $\geq 9\%$, но $< 10\%$, оптимальным решением следует считать добавление комбинации ИДегЛиРа с целью не только достижения целевых значений гликемии, но и снижения риска гипогликемии и вероятности прибавки массы тела в сравнении с добавлением базального инсулина или переводом на базис-болюсную инсулинотерапию. При уровне гликированного гемоглобина $\geq 10\%$ целесообразно начинать с устранения глюкозотоксичности с помощью интенсифицированной инсулинотерапии с последующим переводом на комбинированную схему.

Пациентам с плохо контролируемым диабетом, находящимся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами и агонистом рецепторов ГПП-1, рекомендовано добавить базальный инсулин [4, 10]. Однако комбинация ИДегЛиРа в данном случае позволит улучшить состояние углеводного обмена без увеличения количества инъекций, что способствует повышению приверженности лечению и качества жизни пациентов [19]. Кроме того, лицам, не имеющим возможности улучшить гликемический контроль за счет дальнейшей титрации дозы агониста рецепторов ГПП-1 из-за побочных гастроинтестинальных явлений, также может быть назначена комбинация ИДегЛиРа с меньшим количеством нежелательных гастроинтестинальных симптомов.

Пациентов, ранее получавших базальный инсулин и не достигших целевого уровня HbA_{1c} , оптимального по результатам клинических исследований, будут переводить на комбинацию ИДегЛиРа не только для достижения компенсации углеводного обмена, но и для снижения риска гипогликемии и предотвращения прибавки массы тела [5, 6, 18]. В сравнении с базис-болюсной инсулинотерапией добавление ИДегЛиРа также позволило уменьшить число инъекций, дозу инсулина и повысить качество жизни пациентов при одинаково эффективном гликемическом контроле [5].

Применение фиксированной комбинации ИДегЛиРа позволяет сократить число инъекций и затраты на лечение у пациентов, уже получающих каждый из этих препаратов в отдельности. Ограничением комбинированного препарата может являться фиксированное соотношение доз и невозможность титрации каждого из них по отдельности. Однако меньшая распространенность гастроинтестинальных явлений в группе ИДегЛиРа, по сравнению с группой лираглутида, как раз может объясняться более медленным режимом титрации дозы аналога ГПП-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление однократной инъекции фиксированной комбинации ИДегЛиРа эффективно в отношении улучшения гликемического контроля и снижения массы тела,

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

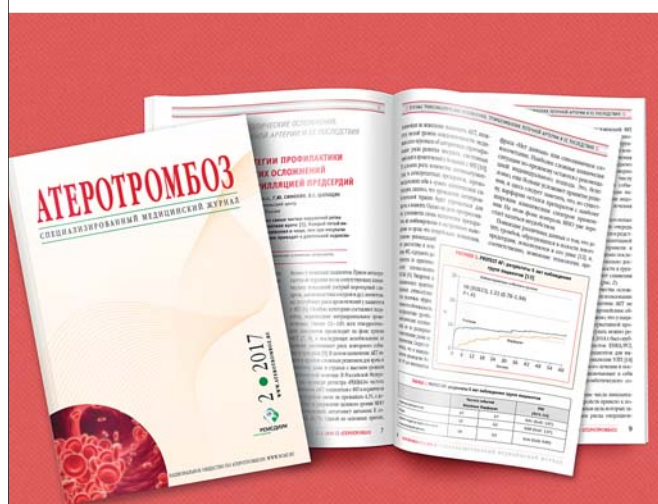
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



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.aterotromboz.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

в целом хорошо переносится пациентами и является предпочтительным у лиц с плохо контролируемым СД 2-го типа на терапии пероральными сахароснижающими средствами и/или агонистами рецепторов ГПП-1 в адекватных дозах и/или базальным инсулином в целях снижения риска гипогликемии, ассоциированной с инсулинотерапией.

Препарат недавно был одобрен для применения в Западной Европе и России, фармакоэкономического

анализа не проводилось. Однако, учитывая важность данного фактора при выборе сахароснижающей терапии, интересными были бы результаты исследования потенциальной экономической выгоды его применения.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Агафонников Я.О. Викулова: количество не выявленных пациентов с сахарным диабетом в некоторых регионах достигает 87%. *Здравоохранение*, 2018, 1 марта. /Agafonnikov Ya.O. Vikulova: the number of unidentified patients with diabetes reaches 87% in some regions. *Healthcare*, 2018, March 1.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-е изд. М., 2017. /Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. Edited by Dedov II, Shestakova MV. 8th ed. M., 2017.
- Ионова Т.И., Один В.И., Никитина Т.П., Курбатова К.А. Изучение качества жизни и симптомов гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, как модель пациент-ориентированного подхода. *Сахарный диабет*, 2015, 18(4): 48-58. /Ionova TI, Odin VI, Nikitina TP, Kurbatova KA. The study of quality of life and symptoms of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes receiving functional insulin therapy, as a model of patient-centered approach. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 (4): 48-58.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2017. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl. 1): S1-S135.
- Billings LK, Doshi A, Goulet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin; DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, 2018 Feb 26. pii: dc171114. doi: 10.2337/dc17-1114. [Epub ahead of print]
- Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, Rodbard HW; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*, 2014 Nov, 37(11): 2926-33.
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1902-12.
- Dushay J, Abrahamson MJ. Insulin therapy for type 2 diabetes: making it work. *J Fam Pract*, 2010, 59(4): E1-8.
- Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia*, 2009, 52(1): 65-73.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary. *Endocr Pract*, 2017, 23: 207-238.
- Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB; NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014 Nov, 2(11): 885-93.
- Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, Reiter PD, Buse JB. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab*, 2015 Oct, 17(10): 965-73.
- Harris K, Nealy KL. The clinical use of a fixed-dose combination of insulin degludec and liraglutide (Xultophy 100/3.6) for the treatment of type 2 diabetes. *Annals of Pharmacotherapy*, 2017: 1-9.
- Harris SB, Kocsis G, Prager R, Ridge T, Chandarana K, Halladin N, Jabbar S. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*, 2017 Jun, 19(6): 858-865.
- Kapitzka C, Bode B, Ingwersen SH, Jacobsen LV, Poulsen P. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharmacol*, 2015 Dec, 55(12): 1369-77.
- Keating GM. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2013, 73(6): 575-593.
- Khunti K, et al., editors. Hypoglycaemia among insulin-treated patients with diabetes: an international retrospective and prospective study of 3832 patients. World Diabetes Congress, 2-6 December 2013, Melbourne, Australia.
- Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016 Mar 1, 315(9): 898-907.
- Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courrèges JP, Handelsman Y, Lehmann LM, Mishra A, Simpson RW. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther*, 2017 Feb, 8(1): 101-114.
- Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2013, 36: 858-864.
- Novo Nordisk A/S. Xultophy 100 units/ml + 3,6 mg/ml solution for injection. EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>.
- Novo Nordisk A/S. Victoza 6 mg/ml solution for injection in the pre-filled pen: EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>.
- Novo Nordisk A/S. Tresiba 100 units/ml solution for injection in the pre-filled pen: EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>.
- Odegaard K, Borg S, Persson U, Svensson M. The Swedish cost burden of overweight and obesity—evaluated with the PAR approach and a statistical modelling approach. *Int J Pediatr Obes*, 2008, 3(Suppl 1): 51-7.
- Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*, 2012, 29(5): 682-9.
- Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, Thurman J; Dual Action of Liraglutide and insulin degludec (DUAL) IV trial investigators. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med*, 2017 Feb, 34(2): 189-196.
- Rodbard HW, Buse JB, Woo V, et al. Benefits of insulin degludec and liraglutide are independent of baseline glycated haemoglobin level and duration of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 40-48.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405-12.
- Vora J, Linjawi S, Gough SC, et al. Improved postprandial glycaemic control in Type 2 diabetes with a combination of insulin degludec and liraglutide: results from a meal test. *Diabetes Med*, 2014, 31(Suppl 1): 61.

21-23 НОЯБРЯ 2018 ГОДА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



XI ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

Москва, Площадь Европы, 2
«Рэдиссон Славянская» Гостиница и Деловой Центр

По традиции в конгрессе примут участие ведущие специалисты России, стран Европы, Азии, Америки.
В рамках конгресса будет предоставлена возможность ознакомиться с организацией деятельности профильных отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; состоится обсуждение клинических рекомендаций по ключевым проблемам анестезиологии и реаниматологии в акушерстве и неонатологии; будут проведены лекции, школы, круглые столы, мастер-классы, клинические разборы, обучающие семинары и тренинги.

В период работы конгресса планируется:

- Ежегодная конференция делегатов Общероссийской общественной организации содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»
- Рабочее совещание Комитета Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России по анестезиологии-реаниматологии в акушерстве
- Конкурс молодых ученых и врачей-исследователей в области неонатологии, анестезиологии и реаниматологии
- Школа медицинских сестер – анестезистов в акушерстве
- Школа неонатальных медицинских сестер
- Курс «Обучай учителей»
- Школа WFSA «Основы лечения боли» (EPM)
- Специализированная выставочная экспозиция ведущих отечественных и зарубежных фармацевтических компаний

Документация по данному образовательному мероприятию представляется в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Регистрационный взнос

До 21.08.2018	С 22.08.2018	Один день до 21.08.2018	Один день с 22.08.2018
4 500 руб.	3 000 руб.	2 500 руб.	3 000 руб.
Студенты	Школы медицинских сестер	Публикация дополнительного тезиса	
бесплатно	бесплатно	300 руб.	

МЭ МЕДИ Экспо Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Реклама

Контакты:

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

Телефоны оргкомитета
+7 (495) 438-27-05, 438-25-00,
438-33-10, 438-23-88, 438-75-83

Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич
d_degtyarev@oparina4.ru
Ионов Олег Вадимович
o_ionov@oparina4.ru

Анестезиология:

Пырегов Алексей Викторович
a_pyregov@oparina4.ru

По вопросам участия в конкурсе молодых ученых:

Зубков Виктор Васильевич
v_zubkov@oparina4.ru

По вопросам регистрации участников и получения тезисов:

Сизова Мария
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

По вопросам бронирования гостиниц:

Лазарева Елена
hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

По вопросам участия в выставке:

Терен Виолетта
Менеджер проекта
teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 106)
моб.: +7 (926) 611-23-75

Гудзь Екатерина

Менеджер по работе с клиентами
E-mail: ekaterina@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 118)
моб.: +7 (926) 912-91-28

К ВОПРОСУ ТЕРАПИИ АКНЕ СИСТЕМНЫМИ РЕТИНОИДАМИ

В работе освещены современные представления о патогенезе акне, описано влияние данной патологии на психоэмоциональное состояние пациентов и комплаентность терапии. Рассмотрены подходы к лечению среднетяжелых и тяжелых форм акне с использованием системного ретиноида – изотретиноина. Представлены результаты собственных наблюдений и возможности купирования нежелательных явлений при применении данного препарата.

Ключевые слова: алгоритм терапии акне, акне, ретиноиды, изотретиноин.

E.V. DVORYANKOVA^{1,2}, D.P. MILDZIKHOVA¹, I.M. KORSUNSKAYA¹

¹ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, RAS, Moscow

² Pangea Family Medical Center, Moscow

MORE ON ACNE THERAPY WITH SYSTEMIC RETINOID

The article deals with the modern concepts of the pathogenesis of acne, describes the impact of this pathology on the psychoemotional state of patients and the compliance to therapy. The article considers approaches to the treatment of moderate to severe forms of acne using the systemic retinoid - isotretinoin. It presents the results of our own observations and the prospects for eliminating undesirable phenomena during administration of this retinoid.

Keywords: algorithm for acne treatment, acne, retinoids, isotretinoin.

В дерматологической практике акне vulgaris является наиболее распространенной патологией, поскольку примерно 93% лиц в возрасте от 12 до 30 лет страдают этим заболеванием. У подавляющего большинства пациентов к 18–20 годам кожные проявления акне уменьшаются или разрешаются полностью. Однако у 5–10% больных они не разрешаются даже в зрелом возрасте. В виду того, что патологические процессы локализуются преимущественно на коже лица, это может служить одной из причин нарушения социальной активности пациентов [1, 2].

Течение акне сопровождается появлением различных косметически значимых вторичных изменений кожи, которые могут сказываться на психоэмоциональном состоянии пациента. У больных акне преимущественно проявляются расстройства депрессивного характера, приводящие к социальной дезадаптации и снижению качества жизни. Тяжесть психоэмоциональных расстройств, как правило, не коррелирует с объективным состоянием кожных покровов пациента [3].

Патогенез акне во многом обусловлен наследственными факторами, а также нарушением функции себоцитов. Гиперпродукция кожного сала, изменение его липидного состава обуславливают усиление пролиферации в эпителии [4]. Пусковым механизмом воспаления становится активация адаптивного (специфического) иммунитета в ответ на воздействие *Propionibacterium acnes*. Катализатором каскада воспалительных реакций в ответ на нарушение барьерной функции стенки фолликула может быть усиленная продукция эпидермальными кератиноцитами интерлейкина (ИЛ)-1α, стимулирующего увеличение экспрессии молекул адгезии ICAM-1, E-селектин и VCAM (васкулярная адгезия клеточной молекулы 1) в перифолликулярных сосудах, что приводит к миграции

моноцитов в перифолликулярные области дермы. У пациентов с акне выявлены генетические дефекты рецепторов к ИЛ-1α, показана наследственная предрасположенность к комедоногенезу при мутации в гене FGFR2 [5, 6].

Эффективность терапии акне зависит не только от уменьшения клинических проявлений, но и от успешности купирования психоэмоциональных нарушений у пациента [7]. Зачастую при легких формах акне больные занимаются самолечением наружными средствами. Подобная неадекватная терапия утяжеляет течение заболевания, и пациент попадает на прием к дерматологу уже со средней или даже тяжелой формой акне. При этом психоэмоциональное состояние пациента ухудшается, что сказывается на комплаентности назначаемой терапии. Если не удастся достичь минимального положительного косметического эффекта в первые месяцы терапии, больной акне может отказаться от лечения вовсе.

Патогенез акне во многом обусловлен наследственными факторами, а также нарушением функции себоцитов. Гиперпродукция кожного сала, изменение его липидного состава обуславливают усиление пролиферации в эпителии. Пусковым механизмом воспаления становится активация адаптивного (специфического) иммунитета в ответ на воздействие *Propionibacterium acnes*

Таким образом, поиск высокоэффективных средств и методов терапии акне является важной и актуальной проблемой. Принято при легкой степени течения акне ограничиваться применением топических препаратов в сочетании со средствами ухода, однако среднетяжелые

и тяжелые формы акне требуют системной терапии антибиотиками или ретиноидами.

Одним из наиболее востребованных ретиноидов на сегодняшний день является изотретиноин. Известно, что клинический ответ на терапию акне изотретиноином следует ожидать на 16–20 неделе приема препарата при суточной дозе от 0,1 мг/кг/день до 1 мг/кг/день [8, 9]. Наилучший терапевтический эффект изотретиноина достигается при кумулятивной дозе препарата от 120 до 150 мг/кг [10].

Эффективность изотретиноина при акне связана с его способностью к угнетению выработки кожного сала за счет дозо-зависимого уменьшения размеров и площади сечения сальных желез, дозо-зависимого снижения продукции их секрета, стимуляции апоптоза себоцитов и гистологических изменений, таких как локальный коллапс желез, фолликулярная атрофия и преобладание недифференцированных ацинарных клеток [11]. Кроме этого, выраженность апоптоза себоцитов коррелирует с продукцией в коже нейтрофильного липокалина (NGAL), что приводит к снижению продукции кожного сала [12]. Кроме того, известно влияние изотретиноина на формирование микрокомедонов. В ходе проведения многочисленных исследований было показано, что препарат ингибирует комедогенез путем снижения фолликулярного гиперкератоза устьев сально-волосных фолликулов. Так, после 6 недель перорального приема препарата липидный состав комедонов изменился в сторону 36%-ного снижения фракции глицеридов, 34%-ного увеличения содержания свободных стеролов и 19%-ного увеличения содержания керамидов. Этот изотретиноин-индуцированный липидный состав соответствует данному показателю в нормальной коже с неизменной десквамацией и коррелирует со снижением комедогенеза [13]. Таким образом, можно ожидать минимального положительного эффекта от приема препарата уже к 6–8 недели терапии.

В нашем исследовании приняло участие 33 пациента со среднетяжелой и тяжелой формой акне в возрасте от 18 до 39 лет, 15 мужчин и 18 женщин с длительностью заболевания от 2 до 11 лет. 23 пациента ранее получали лечение системными антибиотиками и/или топическими средствами (антибиотиками, ретиноидами и др.), из них 12 женщин – оральными контрацептивами, 10 пациентов терапию системными препаратами не получали. Высыпания у больных локализовались в основном на лице, на груди и спине угревая сыпь наблюдалась у 19 пациентов.

Всем больным до начала и в процессе терапии проводилось определение тяжести течения акне с помощью оценки дерматологического индекса акне (ДИА), учитывающего количество комедонов, папул, пустул и узлов по следующим параметрам: единичные – до 5 баллов, умеренное количество – 6–15 баллов, большое количество – более 15 баллов. Интерпретацию результатов проводили по следующим параметрам: ДИА до 5 – легкая степень тяжести, ДИА 6–10 – средняя, ДИА 10–15 – тяжелая степень акне [14]. Также до и после терапии пациентам про-

водилось корнеометрическое исследование, включающее в себя измерение жирности и увлажненности кожных покровов.

Изотретиноин назначался в дозе 0,5 мг/кг в сут во время еды. Суточная доза зависела от массы тела пациента, но могла быть снижена в зависимости от выраженности побочных реакций. Продолжительность лечения определялась сроками достижения кумулятивной дозы препарата – 120–150 мг/кг и в среднем составила $24,5 \pm 8,3$ нед. При достижении клинически выраженного эффекта, как правило, через 2–3 месяца применения препарата, доза уменьшалась. В дальнейшем снижение суточной дозы продолжалось до достижения приема препарата в дозировке 10 мг/сут. Достижения этой дозы наступает в среднем через 8–10 месяцев от начала терапии. Постепенное снижение дозы препарата позволяет избежать нежелательных изменений со стороны гепатобилиарной системы. Изменения в показателях клинического и биохимического анализа крови у пациентов не превышали значений до лечения. При наборе суммарной дозы 120–150 мг/кг пациенты переходили на прием препарата 1–2 раза в неделю, сочетая его с топическими препаратами адапалена на 2–3 месяца до полной отмены приема изотретиноина.

Поиск высокоэффективных средств и методов терапии акне является важной и актуальной проблемой. Принято при легкой степени течения акне ограничиваться применением топических препаратов в сочетании со средствами ухода, однако среднетяжелые и тяжелые формы акне требуют системной терапии антибиотиками или ретиноидами

Важно отметить, что нежелательные явления носили дозозависимый характер и преимущественно отмечались в первые 2 месяца терапии. Клинически они выражались хейлитом у всех больных, ретиновым дерматитом – у 21, конъюнктивитом – у 2. Использование увлажняющих средств с первых дней терапии свело к минимуму нежелательные явления, что позволило повысить комплаентность терапии. Результаты измерения корнеометрических показателей в процессе терапии представлены в таблице 1 и отражают значительное снижение жирности кожи и повышение уровня увлажненности, достигнутое за счет применения гидрофильных косметических средств.

Таблица. Динамика корнеометрических показателей кожи у пациентов с акне в процессе терапии

Показатель	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Референтные значения для возрастной группы 18–30 лет
Жирность	$85,7 \pm 2,4$	$42,7 \pm 4,3$	$53,1 \pm 2,7$	40–55
Увлажненность	$53,4 \pm 2,1$	$57,8 \pm 3,2$	$73,2 \pm 4,3$	59–100

Рисунок 2. Состояние кожи до начала терапии



Рисунок 3. Состояние кожи через 2 мес. от начала терапии



Рисунок 4. Через 6 мес. от начала терапии



Уровень снижения ДИА представлен на *рисунке 1*. Как видно, значимое улучшение наблюдалось через 2 месяца от начала терапии (*рис. 2, 3*), отсутствие клинических проявлений у большинства пациентов к 6-му месяцу лечения (*рис. 4*). Так как снижение дозы у большего числа пациентов начиналось на 6–8 недели терапии (для предупреждения выраженного ксероза), курс лечения был более пролонгирован, что, по нашему мнению, способствует достижению стойкой ремиссии.

Дальнейшее наблюдение за пациентами после окончания лечения показало, что для ухода за кожей требовались только средства лечебной косметики у 20 пациентов, а у 9 пациентов появлялись единичные папулезные элементы, что устранялось применением топических средств для лечения акне (адапален).

Описанные выше результаты ведения пациентов с акне демонстрируют высокую эффективность изотретиноина в терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. Алгоритм нисходящих доз ретиноидов т.е. переход при положительной динамике на низкую дозировку препарата с пролонгированным приемом, позволяет достичь кумулятивной дозы без выраженных негативных проявлений, свойственных длительному приему ретиноидов. К тому же достижение визуально заметной положительной динамики терапии к концу 2–3 месяцев повышает комплаентность терапии, а следовательно, сказывается на психоэмоциональном статусе пациентов.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49(1, Suppl.): S1–37.
- Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клинико-психологические отклонения у больных акне и методы их коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*, 2012, 4: 70–2. / Perlmutrov YuN, Olkhovskaya KB. Clinical and psychological deviations in acne patients and methods for their correction. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*, 2012, 4: 70–2.
- Dreno B, Layton A, Zouboulis CC et al Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27: 1063–1070.
- Волкова Е.Н., Григорьева А.А., Елистратова И.В. Патогенетическая терапия больных акне. *Вест дерматол и венерол*, 2012, 6: 82–89. / Volkova EN, Grigorieva AA, Elistratova IV. Pathogenetic therapy of acne patients. *Vest dermatol i venerol*, 2012, 6: 82–89.
- Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg*, 2005, 24: 79–83.
- Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol*, 2001, 116: 793–800.
- Лавров А.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Вопросы комплаентности и психоэмоциональных проблем в терапии акне. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2015, 3: 27–31. / Lavrov AA, Sakaniya LR, Korsunskaya IM. Issues of compliance and psycho-emotional problems in the therapy of acne. *Dermatologiya. Prilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*, 2015, 3: 27–31.
- Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, et al. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol*, 1993, 129: 297–301.
- Lehucher CD, de la Salmoniere P, et al. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology*, 1999, 198: 278–283.
- Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Современные аспекты эффективной терапии acne vulgaris. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*, 2014, 17(5): 51–4. / Perlmutrov YuN, Olkhovskaya KB. Modern aspects of effective therapy of acne vulgaris. *Ros. Zhurn. Kozhnyh i Venericheskikh Boleznei*, 2014, 17 (5): 51–4.
- Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology*, 2009, 1(3): 162–169.
- Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Investigation*, 2008, 118: 1468–1478.
- Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol*, 1983, 23: 534–539.
- Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатьев Д., Дерматологический индекс акне. *Эстетическая медицина*, 2004, 3(1): 62–5. / Kochergin NA, Samgin MA, Monakhov SA, Ignatiev D. Dermatological acne index. *Esteticheskaya Meditsina*, 2004, 3 (1): 62–5.

ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ

1

2

3

4

Октябрь 2018



1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать четвертой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2018 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями с 5 по 7 октября 2018 года будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

Реклама

ФОТОДЕРМАТОЗЫ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Повышенное солнечное облучение кожи приводит ко многим негативным последствиям – преждевременному старению кожи (фотостарению), риску возникновения опухолей кожи, возникновению гиперпигментаций, обострению некоторых кожных заболеваний.

Ключевые слова: фотодерматоз, фототип, фотозащита, UVA, UVB, SPF, IPD, PPD.

O.I. SIDOROVICH¹, PhD in medicine, E.A. TSYVKINA², PhD in medicine

¹National Research Center Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

²Vega-M Medical Center, Sergiev Posad

PHOTODERMATOSES: PREVENTION AND TREATMENT

Increased exposure of the skin to sunlight has many negative effects: premature skin aging (photoaging), the risk of various skin cancers, the appearance of hyperpigmentation, and exacerbation of certain skin diseases.

Keywords: photodermatosis, phototype, photoprotection, UVA, UVB, SPF, IPD, PPD.

Безусловно, воздействие солнечных лучей оказывает позитивный эффект на состояние здоровья человека – способствует улучшению самочувствия, снятию депрессивных состояний, усилению обмена веществ, увеличению количества гемоглобина, синтезу витамина D, необходимого для роста детского организма и предотвращения остеопороза у пожилых людей. Инсоляция способствует положительной динамике в лечении псориаза, атопического дерматита, ихтиоза и ряда кожных заболеваний [1]. Однако длительное пребывание на солнце без использования солнцезащитных средств может привести к негативным, а в случае злоупотребления солнцем – и к опасным последствиям: ожогам, гиперкератинизации (утолщению рогового слоя), фотостарению, фотодерматозам, появлению пигментных пятен и веснушек, аллергическим реакциям на солнце, появлению доброкачественных и злокачественных опухолей кожи, обострению хронических дерматозов (таких как системная красная волчанка, розацеа), обострению хронических заболеваний (герпесвирусная инфекция) и т. д. [1, 2]. Аллергический фотодерматит имеет все признаки фотоаллергии, т. е. опосредуется иммунными механизмами и появляется только у сенсibilизированных людей. Фотосенсибилизатором могут служить продукты обмена, а также вещества, внесенные в организм извне: лекарственные препараты (тетрациклины – доксициклин, тетрациклин; сульфаниламиды; противозачаточные препараты; противогрибковые средства – гризеофульвин; нейролептики; диуретики – фуросемид; псоралены; ненаркотические анальгетики – напроксен и др.); пищевые продукты, содержащие фурукумарин (лайм, инжир, петрушка, горчица, морковь и сельдерей); косметика и парфюмерия, нанесенные на кожу [1, 3]. Аллергические фотодерматиты клинически проявляются высыпаниями в виде папул, везикул, мокнутия и т. д. и имеют циклическое

течение. При этом мало внимания со стороны врачей и пациентов уделяется вопросу защиты кожи от солнца. Солнцезащитные средства не только способствуют появлению красивого, безопасного загара, но и обеспечивают достаточную степень фотозащиты вне зависимости от типа кожи и времени года, особенно у пациентов с сопутствующими кожными заболеваниями. Необходимо ежедневное использование кремов с фотозащитой, ведь солнечные лучи могут быть агрессивными не только в летний период времени.

Так что же представляет собой солнечный свет и почему он может быть опасен для кожи? Основная часть солнечной энергии достигает Земли в виде трех составляющих: видимого света (40%), инфракрасного излучения (50%), ультрафиолетового излучения (10%). Наиболее опасными в плане повреждения кожи и необходимости фотозащиты являются ультрафиолетовые лучи. Они представлены тремя типами различных по длине волн и обозначаются буквами латинского алфавита: UVC-лучи – самые короткие (190–280 нм), UVB-лучи – средневолновые (280–320 нм) и UVA-лучи – длинноволновые (320–400 нм). UVC-лучи губительны для флоры и фауны Земли, они практически полностью поглощаются озоновым слоем атмосферы. Поэтому в дерматологии и косметологии уделяется внимание только UVA- и UVB-лучам. Долгое время считали, что повреждающее действие ультрафиолета обусловлено UVB-лучами, которые оказывают мгновенное воздействие: покраснение, загар и солнечные ожоги. В пасмурную погоду эти лучи блокируются тучами и облаками, они также легко задерживаются одеждой и стеклом. Лучи спектра UVA не вызывают солнечных ожогов. Именно UVA-лучи обеспечивают «медленный» загар, он появляется только через 1–3 сут и считается наиболее стойким. Однако при длительной инсоляции UVA-лучи способствуют появлению признаков

фотостарения и онкологических заболеваний кожи. Это происходит за счет образования свободных кислородных радикалов, которые стимулируют перекисное окисление липидов, факторы транскрипции и повреждают цепи ДНК [1, 2, 4]. Ни тучи, ни оконные стекла, ни летняя одежда не защитят кожу от UVA-лучей, которые проникают глубоко в дерму, поэтому нужно каждый день применять солнцезащитные средства перед выходом на улицу.

Среди факторов естественной фотозащиты человека особое место принадлежит меланину. Именно он формирует устойчивость к ультрафиолетовому излучению и обуславливает цвет кожи, волос, глаз. Активность меланогенеза и способность кожи к загару легли в основу деления людей на фототипы (табл.):

- тип 1 – всегда обгорают, никогда не загорают (рыжие, альбиносы);
- тип 2 – иногда обгорают, с трудом добиваются загара (блондины);
- тип 3 – иногда обгорают, могут загореть (европеиды);
- тип 4 – обгорают только небольшие участки, всегда загорают (азиаты, индейцы);
- тип 5 – обгорают редко, приобретают интенсивный загар (дравида, австралийские аборигены);
- тип 6 – никогда не обгорают, сильно загорают (негроиды) [5].

Таблица Защита от солнца в зависимости от цвета кожи

Рыжие волосы, очень светлая кожа, веснушки	Очень светлая кожа	Светло-оливковый цвет кожи	Оливковая или смуглая кожа	Темная, загорелая кожа	Очень темная кожа
Всегда сгорает, нет загара	Подвержена ожогам, легкий загар	Невысокий процент ожогов, покрывается легким загаром	Минимальные ожоги, легко загорает	Практически нет ожогов, загорает до темной кожи	Практически нет ожогов, становится еще темнее
Ежедневная защита SPF 20+ UVA	Ежедневная защита SPF 20+ UVA	Ежедневная защита SPF 20+ UVA	Ежедневная защита SPF 20+ UVA	Ежедневная защита SPF 20+ UVA	Ежедневная защита SPF 20+ UVA
Находитесь на солнце не более 7–10 мин	Находитесь на солнце не более 10–20 мин	Находитесь на солнце не более 20–30 мин	Находитесь на солнце не более 60 мин	Находитесь на солнце не более 90 мин	Находитесь на солнце не более 120 мин
Летняя защита SPF 50+ UVA	Летняя защита SPF 50+ UVA	Летняя защита SPF 30+ UVA	Летняя защита SPF 30+ UVA	Летняя защита SPF 20+ UVA	Летняя защита SPF 20+ UVA

Основная роль в профилактике фотодерматозов принадлежит солнцезащитным средствам. В 1956 г. M. Schulze ввел понятие «фактор солнечной защиты» (sun protection factor (SPF)) – сила защитного действия от UVB-излучения. Это коэффициент, выражающий отношение минимальной эритемной дозы (МЭД) защищенной UV-фильтром кожи к МЭД незащищенной кожи. SPF защищает кожу от UVB-излучения, обеспечивая ровный и безопасный загар, но не дает никакой информации о защищенности от UVA-излучения. Практически SPF показывает, во сколько раз можно продлить безопасное пребывание под воздействием UVB-излучения, применяя фотозащиту. Если солнцезащитное средство поглощает только UVB-лучи и малоэффективно в отношении UVA-лучей, то создается оши-

бочное ощущение безопасности при длительном пребывании под солнцем. Поэтому современные солнцезащитные кремы должны также иметь маркировку с обозначением IPD, PPD, которая свидетельствует о степени защиты от UVA-излучения. Индекс PPD (Persistent Pigment Darkening, постоянное пигментационное потемнение) показывает, во сколько раз солнцезащитное средство способно уменьшить дозу UVA-излучения. На сегодняшний день максимально возможное значение PPD – 42, т. е. всего 42% UVA-лучей задерживаются. Индекс IPD расшифровывается как Immediate Pigment Darkening (быстрое пигментационное потемнение).

Максимальный показатель IPD может быть 90, значит, кожа защищена от вредного UVA-излучения на 90% [1, 2].

Самые высокие требования, предъявляемые к солнцезащитным средствам, – обладание максимально широким спектром фотозащиты, включая защиту и от UVB-, и от UVA-лучей. Молекулы эктоина и маннитола позволяют защищать клетки Лангерганса, структуры ДНК, стимулировать синтез протеина, чтобы не допустить термического шока, сохранять иммунную систему. Эктоин – натуральная молекула, синтезируемая микроорганизмами в водно-минеральной среде. Ценность этого вещества состоит в способности защищать и стабилизировать биополимеры, к которым относятся белки кожи, нуклеиновые кислоты и клеточные мембраны. Также эктоин защищает клетки

кожи от UV-радиации, обезвоживания, термического шока. Маннитол – сахар, получаемый из фруктозы. Его антиоксидантное действие особенно выражено по отношению к окисленным радикалам, тем самым он оказывает не только профилактическое, но и терапевтическое действие на клетки кожи при повреждении их UV-излучением.

Бесспорным преимуществом солнцезащитных средств является наличие органического экрана, который обеспечивает оптимальную фотозащиту как от UVB-, так и от UVA-лучей, абсорбирует солнечные лучи и отражает их.

Таким образом, выраженное действие фотопротекторных средств – защита кожных покровов как от острого, так и от хронического UV-излучения при условии посто-

янного их использования. Это имеет важное значение как в лечебной, косметической практике (профилактика и лечение фотодерматозов и дерматозов, провоцируемых солнечным излучением), так и у здоровых лиц с целью профилактики солнечных ожогов, индуцированного старения кожи, пересушивающего воздействия на кожу при избыточной инсоляции.

Но что предпринять, если солнечный ожог уже случился или после длительного пребывания на свежем воздухе обострилось хроническое кожное заболевание? Скорой помощью могут служить средства, которые стимулируют регенеративные функции кожи, быстро восстанавливают и заживляют травмированную кожу. Например, сочетание ресвератрола и центеллы азиатской оказывает регенери-

рующее действие, а сульфаты меди и цинка предупреждают развитие вторичной инфекции в ране, способствуя ускорению репаративных процессов во всех слоях дермы на всех этапах ее заживления.

Таким образом, современные средства по уходу за кожей обладают выраженным фотозащитным действием, защищают все слои дермы, увлажняют кожу и способствуют быстрому заживлению, что дает возможность пациентам с фотодерматозами и здоровым лицам полноценно отдыхать в любое время года, будь то летний морской или горнолыжный курорт.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю. Фоточувствительные дерматозы: лечение и профилактика. *Лечащий врач*, 2006, 5. Olisova OYu. Photosensitive dermatoses: treatment and prevention. *Lechashchiy Vrach*, 2006, 5.
- Мечникова Л.О., Савенков В.В. Солнечное излучение в фотобиологии и фотозащита. *Лечащий врач*, 2007, 5. / Mechnikova LO, Savenkov VV. Solar radiation in photobiology and photoprotection. *Lechashchiy Vrach*, 2007, 5.
- Маштакова И.А. Опыт применения фотозащитных кремов. *Украина. Провизор*, 2007, 12. / Mashtakova IA. Experience in using photoprotective creams. *Ukraina. Provisor*, 2007, 12.
- Макарова И.В. Уход за кожей детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия*, 2010, 3: 68-71. / Makarova IV. Skin care for children with atopic dermatitis. *Pediatrics*, 2010, 3: 68-71.
- Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. Дерматология: атлас-справочник. М.: Практика, 1999. 1088 с. / Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K et al. *Dermatology: atlas-guide*. M.: Praktika, 1999. 1088 p.

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



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

Конгресс-оператор:



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

ТАРГЕТНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И ПСОРИАЗА – АПРЕМИЛАСТ

Апремиласт (АП), ингибитор фосфодиэстеразы-4, является новым препаратом для лечения псориаза (Пс) и псориатического артрита (ПсА). Лечение АП способствует уменьшению активности воспалительных изменений за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов. Положительное влияние на Пс было доказано в клинических исследованиях, например, в ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), в котором терапия АП привела к уменьшению индекса PASI у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным Пс: через 16 нед. 75%-ное улучшение PASI значительно чаще наблюдалось у больных, принимавших АП в дозе 30 мг 2 р/сут (33%), чем у больных при использовании плацебо (ПЛ) (5%) ($p = 0,0001$). В исследовании PALACE 1 на 16-й нед. лечения АП 20% улучшение по критериям ACR (ACR20) при использовании АП по 20 и 30 мг 2 р/сут отмечалось достоверно чаще, чем у больных, получавших ПЛ (в 30,4%, 38,1% и 19% случаев, $p = 0,0166$ и $p = 0,0001$ соответственно). После 52 нед. лечения АП ACR20 было достигнуто у 63,0% больных, принимавших препарат по 20 мг 2 р/сут, и 54,6% получавших 30 мг 2 р/сут. По данным РКИ (PALACE 1, 2, 3, 4), наиболее частыми неблагоприятными реакциями (НР) были диарея, тошнота, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Большинство НР были легкой и средней степени тяжести, и частота отмены терапии из-за НР была низкой. На основании данных исследований PALACE, в которых участвовали 1493 больных, доказаны эффективность и безопасность АП в лечении ПсА с умеренной активностью заболевания.

Ключевые слова: апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы-4, псориаз, псориатический артрит.

Yu.L. KORSKOVA, PhD in medicine, T.V. KOROTAEVA, MD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

APREMILAST: TARGET SYNTHETIC DRUG FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS AND PSORIASIS

Apremilast (AP), a phosphodiesterase-4 inhibitor, is a novel drug for the treatment of psoriasis (Ps) and psoriatic arthritis (PsA). AP therapy affects the decrease in the activity of inflammatory changes due to reducing the level of proinflammatory cytokines. The clinical trials showed positive effects on Ps, for example ESTEEM 1 trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apreMilast in psoriasis), in which AP therapy led to a decrease of PASI index in patients with moderate to severe plaque Ps: 75% improvement in PASI was significantly more frequent in patients taking AP at a dose of 30 mg twice daily (33%) than in patients receiving placebo (PL) (5%) ($p = 0.0001$) in 16 weeks. In the PALACE 1 study, 20% improvement in the ACR criteria (ACR20) was reported significantly more frequently at the 16th week of AP treatment in patients taking AP at 20 and 30 mg twice daily than in patients receiving PL (in 30.4%, 38.1% and 19% of cases, $p = 0.0166$ and $p = 0.0001$, respectively). After 52-week AP therapy, ACR20 was achieved in 63.0% of patients taking the drug at a dose of 20 mg twice a day, and in 54.6% of patients receiving 30 mg twice a day. According to the randomized controlled clinical trial (PALACE 1, 2, 3, 4), the most frequent adverse reactions (AR) included diarrhoea, nausea, headache, upper respiratory tract infections and nasopharyngitis. The most ARs were mild and moderate, and the frequency of discontinuation of therapy due to ARs was low. The PALACE studies, which enrolled 1493 patients, showed the efficacy and safety of AP in the treatment of PsA with moderate disease activity.

Keywords: apremilast, phosphodiesterase-4 inhibitor, psoriasis, psoriatic arthritis.

Псориатический артрит (ПсА) является хроническим иммуноопосредованным воспалительным заболеванием опорно-двигательного аппарата, которое может привести к необратимым повреждениям суставов и позвоночника [1]. Заболевание ассоциировано с псориазом (Пс) кожи и ногтевых пластин. Для ПсА характерна гетерогенность клинических проявлений, при этом заболевании могут наблюдаться олигоартрит и полиартрит, спондилит, энтезит, тендинит [2]. Распространенность ПсА в общей популяции составляет 0,01–0,47% [3], а среди больных Пс у 11–34% выявляется ПсА [4–6]. ПсА оказывает отрицательное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL), независимо от тяжести Пс [7].

Для установления диагноза ПсА в настоящее время широко используются классификационные критерии CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), которые являются высокочувствительными и специфичными [8].

Лечение ПсА включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Среди БПВП наиболее часто применяются метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и циклоспорин [9].

При неэффективности и/или непереносимости НПВП и БПВП назначение ингибиторов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) стало стандартом лечения пациентов

с воспалительными заболеваниями суставов. Однако не всегда ингибиторы ФНО- α контролируют активность заболевания у больных ПсА [10–12]. Применение ГИБП может сопровождаться риском развития тяжелых инфекций, реактивацией латентного туберкулеза, ухудшением течения демиелинизирующих заболеваний и застойной сердечной недостаточности. При парентеральном введении ГИБП иногда развиваются постинфузионные неблагоприятные реакции (НР) и НР в месте инъекции. Недостаточная эффективность ГИБП может быть связана с выработкой аутоантител, в т. ч. нейтрализующих [13]. Такая терапия требует тщательного мониторинга для своевременного выявления инфекционных осложнений, реактивации латентного туберкулеза и гиперчувствительности. Таким образом, хотя ГИБП являются высокоэффективными средствами, у них есть существенные ограничения, и создание новых эффективных и безопасных препаратов остается актуальным. Новым классом препаратов, которые в настоящее время применяются при ПсА и Пс, являются таргетные синтетические БПВП (тсБПВП), среди которых апремиласт (АП) и тофацитиниб.

Апремиласт (АП) представляет собой новую малую молекулу (химическая формула: N-{2-[(1S)-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isindol-4-yl} acetamide, C₂₂H₂₄N₂O₇S, торговое название – Отезла), специфически ингибирующую фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ-4). Биодоступность составляет 73%, период полувыведения – 6–9 ч, выделяется с мочой (58%) и калом (39%).

ФДЭ-4 – это одна из основных фосфодиэстераз, экспрессируемых в лейкоцитах. Она имеет четыре подтипа (А, В, С, D) и выявляется в эпителиальных клетках дыхательных путей, клетках кожи, гладких мышцах, эндотелии сосудов и хондроцитах [14]. Кроме того, ФДЭ-4 экспрессируется иммунными клетками, включая дендритные клетки (ДК), Т-клетки, макрофаги и моноциты [15–17]. Ингибиторы ФДЭ-4 вызывают накопление внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к ингибированию транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов, хемотаксис и адгезия к эндотелиальным клеткам [18] (табл. 1).

АП влияет на активность клеток и содержание медиаторов, участвующих во многих патофизиологических процессах, снижает *in vitro* экспрессию ФНО- α мононуклеарными клетками периферической крови (МНПК) человека,

синовиоцитами пациентов с ревматоидным артритом (РА), плазмоцитоидными дендритными клетками, Т-клетками, кератиноцитами. Кроме того, АП снижает экспрессию интерлейкинов (ИЛ)-23 и -12 и повышает выработку ИЛ-10 МНПК человека *in vitro* [19]. С учетом наличия ФДЭ-4 в различных воспалительных клетках и роли этого фермента в развитии воспаления ингибиторы ФДЭ-4 могут оказывать противовоспалительное действие почти во всех воспаленных тканях.

Целевая ингибция ФДЭ-4 приводит к частичному подавлению продукции провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- α , интерферон- γ и ИЛ-23, и повышает выработку противовоспалительных медиаторов, включая ИЛ-10 [19, 21], что в свою очередь приводит к уменьшению клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [22–24]. *In vitro* АП значительно уменьшает экспрессию ФНО- α , ИЛ-7 и матриксных металлопротеиназ 1, 3, 13 и 14 в синовиоцитах больных РА [22–24]. У больных тяжелым бляшечным Пс АП уменьшал инфильтрацию миелоидными ДК поверхностного слоя кожи и эпидермиса, в результате чего толщина эпидермиса была снижена приблизительно на 20% в течение 29 дней [23]. Последующие исследования при Пс показали, что АП уменьшает эпидермальный и дермальный инфильтрат, состоящий из миелоидных ДК, Т-клеток и естественных киллеров и подавляет в псориатических бляшках экспрессию генов Th1-, Th17- и Th22-патогенетических путей, в результате чего снижается выработка ИЛ-12/23p40, ИЛ-23p19, ИЛ-17A и ИЛ-22 [25].

Таким образом, результаты доклинических и клинических исследований АП позволяют предполагать его позитивное влияние при многих воспалительных заболеваниях. Последние несколько лет эффективность и переносимость АП изучаются при анкилозирующем спондилите [26], РА [27], болезни Бехчета [28], Пс и ПсА (табл. 2) [28–36].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) ESTEEM 1 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in psoriasis) принимали участие 844 больных Пс (282 до 16 нед. получали плацебо (ПЛ) с последующим переводом на АП 30 мг 2 р/сут, 562 принимали АП). Лечение АП привело к уменьшению индекса распространенности и тяжести Пс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным Пс через 16 нед. при назначении АП по 30 мг 2 р/сут. 75%-ное улучшение PASI (PASI75) наблюдалось

Таблица 1. Апремиласт поддерживает баланс про- и противовоспалительных цитокинов за счет увеличения внутриклеточного цАМФ [14, 19, 20]

цАМФ увеличивает продукцию	цАМФ снижает выработку
Противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и др.)	- Провоспалительного цитокина ФНО-α - Провоспалительного цитокина ИЛ-12 - Провоспалительного цитокина ИЛ-17 - Провоспалительного цитокина ИЛ-23 - Провоспалительного хемокина MIP-1α

ФНО- α – фактор некроза опухолей- α ; ИЛ – интерлейкин

Таблица 2. Клинические исследования эффективности и безопасности апремиласта у больных Пс и ПсА

Псориаз	Псориатический артрит
Исследования III фазы: - ESTEEM 1 - ESTEEM 2 - Более 1 257 пациентов - Исследование эффективности и безопасности этанерцепта и апремиласта – LIBERATE 250 пациентов	Исследования III фазы: - ACTIVE - PALACE 1 - PALACE 2 - PALACE 3 - PALACE 4 2 239 пациентов с активным псориатическим артритом

значительно чаще (33%), чем у больных, получавших ПЛ (5%, $p = 0,0001$) [29, 30]. В РКИ ESTEEM 1 и 2 [31] до начала лечения соответственно 66,1% и 64,7% больных страдали Пс ногтей, и у 66,7% и 65,5% был среднетяжелый и тяжелый Пс волосистой части головы. На 16-й нед. значительно более выраженное улучшение Пс ногтей, которое оценивалось с помощью индекса NAPS (Nail Psoriasis Severity Index), наблюдалось у больных, принимавших АП, по сравнению с группой ПЛ: среднее значение NAPS в основной группе снизилось на 22,5%, а в группе ПЛ – увеличилось на 6,5% (ESTEEM 1; $p < 0,0001$), в исследовании ESTEEM 2 наблюдалось уменьшение индекса NAPS на 29,0% и 7,1% соответственно ($p < 0,0052$). Оценка Пс волосистой части головы по мнению врача (ScPGA, Scalp Physician Global Assessment) на момент включения в обеих группах была ≥ 3 . Через 16 нед. значение ScPGA, равное 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные проявления Пс), у больных, принимавших АП, наблюдалось значительно чаще, чем в группе ПЛ (46,5% и 17,5% ESTEEM 1; 40,9% и 17,2% ESTEEM 2 соответственно; $p < 0,0001$ для обоих РКИ) [32]. В РКИ LIBERATE (Evaluation in a Placebo-Controlled Study of Oral Apremilast and Etanercept in Plaque Psoriasis) сопоставлялись эффективность и безопасность терапии АП в дозе 30 мг 2 р/сут ПЛ и этанерцептом 50 мг подкожно (п/к) еженедельно [33]. Через 16 нед. PASI75 у больных, получавших этанерцепт и АП, наблюдалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ: соответственно в 48,2% ($p < 0,01$), 39,8% ($p < 0,01$) и 11,9% случаев. Через 32 нед. у больных, продолжавших лечение этанерцептом и АП, PASI75 отмечалось соответственно в 61,4% и 53,0%, а после замены ПЛ на АП – в 45,2% случаев. Различия в группах АП и этанерцепта были незначительными ($p = 0,26$).

Эффективность и безопасность АП при ПсА были изучены в нескольких крупных РКИ (табл. 3).

В исследовании II фазы АП в дозе 20 и 40 мг 2 р/сут продемонстрировал значительно более выраженный эффект по сравнению с ПЛ. На 12-й нед. лечения 20% улучшение по критериям ACR достигнуто соответственно у 43,5%, 35,8% и 11,8% больных [31].

Недавно были опубликованы результаты 4 РКИ III фазы, названных PALACE (Psoriatic Arthritis Longterm Assessment of Clinical Efficacy) 1, 2, 3 и 4.

PALACE 1 проводилось с участием 83 исследовательских центров в 13 странах [34]. Включались больные активным ПсА, соответствовавшие критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) [3], имевшие не менее трех болезненных и трех припухших суставов, принимавшие прежде различные БПВП (метотрексат ≤ 25 мг/нед. или лефлуномид ≤ 20 мг/сут, или сульфасалазин ≤ 2 г/сут) и/или не более одного ГИБП. В исследование не включались больные, у которых наблюдалась неэффективность более трех БПВП или более одного ингибитора ФНО- α . 504 больных активным ПсА были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу ПЛ и группы, принимающих АП по 20 мг и 30 мг 2 р/сут. АП назначали по 10 мг/сут с повышением дозы на 10 мг ежедневно до соответствующего уровня. Если через 16 нед. не наблюдалось уменьшения числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) на 20% и более, АП отменялся, а больные, принимавшие ПЛ, рандомизировались в соотношении 1:1 в группы, получавшие АП по 20 или 30 мг 2 р/сут.

На 16-й нед. у больных, принимавших АП 20 и 30 мг 2 р/сут, ACR20 отмечалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ: соответственно в 30,4% ($p = 0,0166$), 38,1% ($p = 0,0001$) и 19% случаев. Больные, не получавшие ранее ГИБП, чаще достигали ACR20, чем те, кто имел опыт такого лечения. АП в дозе 30 мг 2 р/сут несколько чаще обеспечивал ACR20, чем в дозе 20 мг 2 р/сут, но это различие не было статистически значимым.

Через 24 нед. АП в дозах 30 мг 2 р/сут и 20 мг 2 р/сут существенно превосходил по эффективности ПЛ (табл. 4): ACR20 было достигнуто у 36,6%, 26,4% и 13,3% больных соответственно. Наблюдалось уменьшение выраженности энтезитов и дактилитов, а также снижение индекса PASI. В РКИ PALACE 1 [34] после 52 нед. лечения наблюдалось нарастание положительного влияния АП на основные симптомы ПсА, ACR20 достигнуто у 63,0% и 54,6% получавших АП соответственно по 20 мг и 30 мг 2 р/сут (табл. 5).

Большинство НР были выявлены в течение первых 24 нед. наблюдения: в группе ПЛ 1 или более НР отмечалось у 50%, в группах АП – у 60% больных. Диарея и тошнота наблюдались преимущественно в первые 2 нед. лечения и обычно разрешались к 4-й нед. без дополнительной терапии. НР расценивались как серьезные (СНР) у 2 больных,

Таблица 3. Профиль пациентов в рандомизированных клинических исследованиях по применению апремиласта

Исследование	Профиль пациентов с ПсА	Число пациентов, получивших ≥ 1 дозы препарата	Длительность исследования (опубликованные данные)
ACTIVE	Предшествующая терапия: БПВП (бионаивные пациенты) Монотерапия апремиластом	219	2 года
PALACE 1*	Предшествующая терапия: БПВП и/или ГИБП	504	5 лет
PALACE 2	Предшествующая терапия: БПВП и/или ГИБП	484	5 лет
PALACE 3	Предшествующая терапия: БПВП и/или ГИБП ≥ 1 бляшка с диаметром ≥ 2 см	505	5 лет
PALACE 4	Не принимавшие БПВП и ГИБП Монотерапия апремиластом	527	5 лет

Таблица 4. Оценка эффективности лечения апремиластом через 24 недели (n = 489)

	Плацебо	Апремиласт			
		20 мг 2 р/сут	p*	30 мг 2 р/сут	p*
ACR20	22 (13,3%)	43 (26,4%)	0,0032	59 (36,6%)	<0,0001
ACR50	7 (4,2%)	24 (14,7%)	0,0013	32 (19,9%)	<0,0001
ACR70	1 (0,6%)	9 (5,5%)	0,0102	17 (10,6%)	0,0001
DAS28 (CPB)<2,6, n	4 (2,4%)	19 (11,7%)	0,0011	30 (18,6%)	<0,0001
MASES (0-13)	-0,8 (0,31)	-1,6 (0,30)	0,0678	-1,7 (0,29)	0,0334
Индекс тяжести дактилита (0-20)	-1,3 (0,27)	-2,0 (0,30)	0,0710	-1,8 (0,27)	0,1753
PASI-50	12 (18,5%)	25 (33,8%)	0,0439	41 (50,6%)	0,0001
PASI-75	3 (4,6%)	13 (17,6%)	0,018	17 (21,0%)	0,004

MASES – Маастрихтский индекс энтезита, связанного с анкилозирующим спондилитом (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), изменение оценивалось у больных, имевших не менее 1 энтезита до начала лечения. Индекс тяжести дактилита и его изменение оценивались у больных, имевших не менее 1 дактилита до начала лечения. PASI оценивался у больных, имевших распространенный Пс ($\geq 3\%$ от площади тела), PASI-50/7 – улучшение PASI на 50% и 75%, ACR20/50/70 – 20%, 50%, 70% улучшение по критериям ACR; * – по сравнению с плацебо.

получавших АП 20 мг 2 р/сут. В первые 2 нед. лечения у них развился инфаркт миокарда. Оба являлись курильщиками, у них имели место гиперлипидемия и отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. У больных, получавших АП с самого начала исследования, в период с 24 по 52 нед. было выявлено 5 СНР: эндомиокардит и аппендицит у 1 больной (20 мг 2 р/сут), гастроэнтерит, инфаркт миокарда и остеоартроз у 1 больного (30 мг 2 р/сут).

Из 5 случаев инфекций, расценивавшихся как СНР, 2 наблюдались в первые 24 нед. (1 пневмония и 1 гастроинтестинальная клостридиальная инфекция на фоне приема АП по 30 мг 2 р/сут), и 3 случая были выявлены между

24 и 52 нед. (пневмония и аппендицит у 1 больного, получавшего АП по 20 мг 2 р/сут, и гастроэнтерит у 1 пациента, принимавшего препарат в дозе 30 мг 2 р/сут).

Кроме того, в 1 случае был выявлен плоскоклеточный рак кожи. Из исследования выбыли 6 больных из-за развития СНР: 2 – из группы ПЛ (похудание и рак предстательной железы), 1 – из больных, принимавших АП по 20 мг 2 р/сут (острый инфаркт миокарда), и 3 пациента, получавших АП по 30 мг 2 р/сут (тромбоз глубоких вен и острая гипотензия, гипертонический криз, гастроинтестинальная клостридиальная инфекция). В 1 случае был смертельный исход у 52-летней женщины, принимавшей АП по 20 мг 2 р/сут и метотрексат. Причиной смерти была

Таблица 5. Оценка эффективности лечения апремиластом через 52 недели

	ПЛ/апремиласт 20 мг 2 р/сут	ПЛ/апремиласт 30 мг 2 р/сут	Апремиласт 20 мг 2 р/сут	Апремиласт 30 мг 2 р/сут
ACR20	34/64 (53,1%)	30/60 (50,0%)	75/119 (63,0%)	71/130 (54,6%)
ACR50	16/63 (25,4%)	17/61 (27,9%)	29/117 (24,8%)	32/130 (13,8%)
ACR70	3/62 (4,8%)	9/61 (14,8%)	18/117 (15,4%)	18/130 (13,8%)
DAS28 (CPB)<2,6, n	17/65 (26,2%)	11/60 (18,3%)	39/120 (32,5%)	30/129 (23,3%)
MASES (0-13), M, %	-50,0	-40,0	-100,0	-66,7
Динамика индекса тяжести дактилита (0-20), M, %	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
PASI-50	11/25 (44,0)	11/27 (40,7%)	28/53 (52,8%)	41/68 (60,3%)
PASI-75	4/25 (16,0%)	6/27 (22,2%)	13/53 (24,5)	25/68 (36,8%)

n/m – число ответчиков / количество пациентов с достаточными данными для оценки. M – среднее значение.

мультиорганная недостаточность на фоне существовавшего ранее дефицита витамина B_{12} , не связанная с приемом исследуемого препарата. У небольшого числа больных наблюдалось снижение веса. Оно составило более 5% у 15,8% больных, получавших АП по 20 мг 2 р/сут, и у 17,2%, принимавших препарат в дозе 30 мг 2 р/сут.

В РКИ PALACE 3 изучались эффективность и безопасность АП у 505 больных ПсА, у которых сохранялась активность артрита (ЧБС ≥ 3 , ЧПС ≥ 3), несмотря на проводившуюся терапию БПВП и/или ГИБП [35]. Больные были рандомизированы в 3 группы (1:1:1): ПЛ, АП по 20 мг и 30 мг 2 р/сут. Если на 16-й нед. от начала лечения у больных не наблюдалось уменьшение ЧБС и ЧПС на 20%, больным, принимавшим ПЛ, назначался АП. Остальным больным из группы ПЛ оно было заменено на АП в дозах 20 мг 2 р/сут и 30 мг 2 р/сут на 24 нед.

После 16 нед. лечения ACR20 было достигнуто у 28% в группе больных, получавших АП по 20 мг 2 р/сут, у 41% принимавших 30 мг 2 р/сут и у 18% в группе ПЛ ($p = 0,0295$ и $p < 0,0001$ соответственно). Уменьшение индекса HAQ при назначении АП по 30 мг 2 р/сут ($M = -0,20$) было более значимым, чем в группе плацебо ($M = -0,07$; $p = 0,0073$). Кроме того, на 16-й нед. у больных с распространенным Пс, получавших АП по 30 мг 2 р/сут, значительно чаще наблюдалось улучшение индекса PASI на 50% (41%), чем в группе ПЛ (24%; $p = 0,0098$). После 52 нед. лечения АП наблюдалось устойчивое улучшение вышеуказанных показателей.

В исследовании PALACE 4 принимали участие 527 пациентов, не принимавших прежде БПВП. Через 16 нед. критериям ACR20 соответствовало достоверно больше больных, принимавших АП, чем ПЛ: ПЛ – 15,9%, АП в дозе 20 мг 2 р/сут – 28% ($p = 0,0062$), АП 30 мг 2 р/сут – 30,7% ($p = 0,0010$). На 52-й нед. 58% больных на фоне лечения АП достигли ACR20, а положительное воздействие на кожные проявления Пс было скромным [36, 37]. В целом больные хорошо переносили АП, влияние на лабораторные показатели было минимальным.

В РКИ PALACE 1, 2, 3 и 4 наиболее частыми НР были диарея, тошнота, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит [38]. Большинство НР были легкой и средней степени тяжести, и частота отмены терапии из-за НР была низкой.

РКИ PALACE 2, 3 и 4 подтвердили эффективность АП у больных активным ПсА, в них не было получено каких-либо новых данных по безопасности терапии АП по сравнению с результатами II фазы исследований.

В РКИ III фазы ACTIVE было рандомизировано 219 пациентов, не получавших когда-либо ГИБП, в группы АП 30 мг 2 р/сут и ПЛ в соотношении 1:1. На 24-й нед. все больные из группы ПЛ начинали получать АП [39]. Оценка проявлений ПсА проводилась уже на 2-й нед. терапии. На 16-й нед. терапии число больных ПсА, соответствовавших критериям ACR20, было достоверно больше в группе АП, чем в группе ПЛ (38,2% (42/110) vs 20,2% (22/109); $p = 0,004$), а на 2-й нед. – 16,4% (18/110) vs 6,4% (7/109) ($p = 0,025$). Улучшение всех проявлений заболевания сохранялось и нарастало в течение 52 нед.

наблюдения и лечения в данном исследовании. Профиль безопасности не отличался от данных, полученных в других РКИ АП. В течение периода от 0 до 24 нед. диарея наблюдалась у 11,0% (АП) и 8,3% (ПЛ); СНР – у 2,8% (АП) и 4,6% (ПЛ).

В проводимых исследованиях небольшое число отклонений в результатах лабораторных анализов было классифицировано как НР. Большинство из них разрешались самостоятельно и не считались связанными с исследуемым препаратом. Подавляющее число таких отклонений не были расценены как клинически значимые и не требовали медицинского вмешательства. Среди больных, у которых наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз, не было повышения уровня билирубина, понижения уровня альбумина, увеличения протромбинового времени. При увеличении дозы АП не отмечалось тенденций к более частым и более серьезным отклонениям лабораторных показателей. Изменение лабораторных тестов не носило закономерного характера и не позволяло заподозрить токсическое воздействие, развитие васкулита или другого субклинического воспалительного процесса.

Лечение АП может сопровождаться учащением случаев развития депрессии. Поэтому его следует с осторожностью применять у больных с депрессией в анамнезе и/или суицидальными мыслями или попытками [40]. Пациенты, принимающие АП, должны следить за весом. При снижении веса, которое невозможно объяснить другими причинами, следует прекратить прием препарата. АП взаимодействует с индукторами ферментов цитохрома P450, такими как рифампин, фенobarбитал, карбамазепин и фенитоин. Пациенты не должны принимать эти препараты во время лечения АП [41].

Для снижения риска развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется следующая схема достижения рекомендуемой лечебной дозы (30 мг 2 р/сут):

- день 1: 10 мг утром;
- день 2: по 10 мг утром и вечером;
- день 3: 10 мг утром и 20 мг вечером;
- день 4: 20 мг утром и 20 мг вечером;
- день 5: 20 мг утром и 30 мг вечером;
- день 6: 30 мг утром и 30 мг вечером.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) дозу уменьшают до 30 мг перорально 1 р/сут. Коррекция дозы не требуется у больных с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени или с печеночной недостаточностью.

При использовании АП необязательны постоянный мониторинг лабораторных показателей или скрининг на туберкулез до начала и на фоне лечения. В то же время в эндемичных районах эксперты рекомендуют однократное обследование на наличие туберкулеза до начала терапии в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

На основании данных об эффективности и безопасности терапии АП в различных РКИ в 2015 г. данный

препарат был включен в рекомендации по лечению Пс и ПсА GRAPPA и EULAR [9, 42]. В 2017 г. применение препарата одобрено Министерством здравоохранения РФ. Показания к применению АП: лечение активного ПсА у взрослых в монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП; лечение вялечного Пс средней и тяжелой степени тяжести у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости БПВП, включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым А-облучением (ПУВА).

С учетом результатов РКИ АП рекомендуется для лечения пациентов с активным ПсА при отсутствии ремиссии или невозможности достичь минимальной активности заболевания на фоне терапии сБПВП; пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть назначено лечение сБПВП, ГИБП, или при «ускользании» эффекта на фоне применения ГИБП, а также при наличии коморбидных заболеваний (например, инфекции, гепатотоксичность).



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

ЛИТЕРАТУРА

- Kane D, Stafford L, Bresnihan B et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42: 1460-1468.
- Taylor WJ, Mease PJ, Adebajo A et al. Effect of psoriatic arthritis according to the affected categories of the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol*, 2010, 37: 1885-1891.
- Chandran V, Raychaudhuri SP. Geopidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun*, 2010, 34: J314-21.
- Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 1373-8.
- Ogdie A, Langan S, Love T, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52: 568-75.
- Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol*, 2002, 82: 108-113.
- Rosen CF, Mussani F, Chandran V et al. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51: 571-576.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis, development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 2665-2673.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(5): 1060-1071. doi: 10.1002/art.39573.
- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 319-326.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 4-12.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61: 451-485.
- Shear NJ. Fulfilling an unmet need in psoriasis: do biologics hold the key to improved tolerability? *Drug Saf*, 2006, 29: 49-66.
- Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today*, 2005, 10: 1503-1519.
- Tenor H, Hedbom E, Hauselmann HJ et al. Phosphodiesterase isoenzyme families in human osteoarthritis chondrocytes-functional importance of phosphodiesterase 4. *Br J Pharmacol*, 2002, 135: 609-618.
- Manning CD, Burman M, Christensen SB et al. Suppression of human inflammatory cell function by subtype-selective PDE4 inhibitors correlates with inhibition of PDE4A and PDE4B. *Br J Pharmacol*, 1999, 128: 1393-1398.
- Barber R, Baillie GS, Bergmann R et al. Differential expression of PDE4 cAMP phosphodiesterase isoforms in inflammatory cells of smokers with COPD, smokers without COPD, and nonsmokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287: L332-343.
- Bjorgo E, Tasken K. Role of cAMP phosphodiesterase 4 in regulation of T-cell function. *Crit Rev Immunol*, 2006, 26: 443-451.
- Schafer PH, Parton A, Gandhi AK et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*, 2010, 159: 842-855.
- Wall EA, Zavzavadjian JR, Chang MS, Randhawa B, Zhu X, Hsueh RC et al. Suppression of LPS-induced TNF- α production in macrophages by cAMP is mediated by PKA-AKAP95-p105. *Sci Signal*, 2009, 2: ra28. doi: 10.1126/scisignal.2000202.
- Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*, 2012, 85: 1583-1590.
- Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2013, 3: 1-15.
- Capone L, Rogovitz A, Gandhi AK et al. Anti-inflammatory activity of apremilast against T cells, chondrocytes, and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts in vitro. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10 Suppl): 1844.
- Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 1529-1538.
- McCann FE, Palfreeman AC, Andrews M et al. Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of tumour necrosis factor- α from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R107.
- Pathan E, Abraham S, Van Rossen E et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72: 1475-1480.
- Genovese MC, Jarosova K, Cieślak D et al. Apremilast in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Arthritis Rheumatol*, 2015 Jul, 67(7): 1703-1710. doi: 10.1002/art.39120.
- Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R et al. Apremilast for Behçet's Syndrome – A Phase 2, Placebo-Controlled Study. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1510-1518.
- Papp K, Cather J, Rosop L et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380: 738-746.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73: 37-49.
- Schett G, Wollenhaupt J, Papp K et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 3156-3167.
- Rich P, Gooderham M, Bachevalier H et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*, 2016 Jan, 74(1): 134-142. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.001.
- Reich K, Gooderham M, Green L et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017 Mar, 31(3): 507-517.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3, randomized controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1020-1026.
- Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963.
- Wells AF, Edwards CJ, Adebajo AO et al. Apremilast in the treatment of DMARD naïve psoriatic arthritis patients: results of a phase 3 randomized controlled trial (PALACE 4). ACR meeting, San Diego, 2013. Abstract L4.
- Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)*, 2018 Apr 4. doi: 10.1093/rheumatology/key032.
- Mease PJ, Kavanaugh A, Gladman DD et al. Long-term safety and tolerability of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: Pooled safety analysis of three Phase 3, randomized, controlled trials. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(10 Suppl): S131-S132.
- Nash P, Ohson K, Walsh J et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis*, 2018 May, 77(5): 690-698. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568.
- Celgene International Sarl, Apremilast achieves statistical significance for the primary endpoint of the first phase III study (PALACE-1) in patients with psoriatic arthritis [press release]. Available at: <http://ir.celgene.com/phoenix.zhtml?c=111960&p=irolNewsArticle&ID=1714113&highlight=> (Accessed August 6, 2013).
- Goldenberg MM. Pharmaceutical Approval Update. *P T*, 2014 Jun, 39(6): 415-416, 423.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*, 2015, 0: 1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз в России, как и во всем мире, является одной из важнейших проблем здравоохранения, в последние десятилетия отмечается тенденция к росту данной патологии. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз в России выявлен у 30,5–33,1% женщин, а частота переломов проксимального отдела бедренной кости у лиц старше 50 лет составляет в среднем 105,9 на 100 тыс. населения. Цель исследования: оценка эффективности препарата Остео Актив в терапии и профилактике постменопаузального остеопороза. Материал и методы исследования: обследовано 58 пациенток в постменопаузальный период, всем пациенткам в дополнение к общеклиническому обследованию проводилось определение концентрации общего и ионизированного Са, а также витамина D в плазме крови. По принципу «случай – контроль» все обследованные разделены на две группы: 1-я – основная группа из 35 пациенток, которым с целью терапии и профилактики постменопаузального остеопороза назначен препарат Остео Актив; 2-я группа (сравнения) из 23 пациенток, которым проведена коррекция рациона в соответствии с суточной потребностью кальция и витамина D. Результаты исследования: у пациенток основной группы отмечены достоверное увеличение концентрации кальция и витамина D в плазме крови и снижение болевого синдрома на фоне проводимой терапии.

Ключевые слова: остеопороз, кальций, витамин D.

T.N. SAVCHENKO¹, MD, Prof., V.A. ALESHKIN², Doctor of Biology, Prof. S.S. AFANASYEV², MD, Prof., M.I. AGAEVA¹, PhD in medicine

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia

²G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare

MODERN METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Osteoporosis constitutes one of the major public health problems in Russia and all over the world; this pathology has showed a tendency toward growth in recent decades. In Russia, osteoporosis was detected in 30.5–33.1% of women aged 50 years and older who underwent densitometry examination, and the incidence of proximal femur fracture for persons over the age of 50 years averages to 105.9 per 100 000. Objective of the study: evaluation of the efficacy of osteo activ in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Materials and methods of the study: 58 postmenopausal patients were examined. In addition to general clinical examination, the concentration of total and ionized Ca, as well as vitamin D in blood plasma were determined in all patients. All examined patients were divided into two groups according to the “case-control” principle: the first group (the main group) included 35 patients who were prescribed osteo activ for the purpose of treating and preventing postmenopausal osteoporosis; the second group (the comparison group) included 23 patients, whose diet was corrected in accordance with the daily requirement of calcium and vitamin D. Results of the study: The study showed a significant increase in the calcium and vitamin D concentration in the blood plasma and a decrease in pain syndrome against the background of the therapy in patients of the main group.

Keywords: osteoporosis, calcium, vitamin D

Остеопороз – широко распространенная патология, характеризующаяся снижением костной массы, разрушением костной ткани, нарушением костной архитектуры, которые ведут к переломам или увеличивают риск переломов. Осложнения остеопороза широко распространены у людей обоих полов и всех рас, особенно в возрастной популяции населения.

Остеопороз в России, как и во всем мире, является одной из важнейших проблем здравоохранения, частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз в России выявлен у 30,5–33,1% женщин. Аналогичные показатели переломов позвонков и костей периферического скелета обуславливают значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста и, соответственно, большие материальные затраты в сфере здравоохранения. Как показали эпидемиологические исследования, в России ежегодная частота переломов проксимального

отдела бедренной кости у лиц старше 50 лет составляет в среднем 105,9 на 100 тыс. населения того же возраста (122,5 – у женщин), частота переломов дистального отдела предплечья – 426,2 (563,8 – у женщин). Таким образом, в России ежегодно происходят 3 409 415 переломов позвонков, 167 809 переломов дистального отдела предплечья и 42 984 перелома проксимального отдела бедренной кости [1].

Согласно отчету Международного фонда остеопороза (IOF, 2006), в мире осложнения данного заболевания диагностируются после 50 лет у каждой 3-й женщины, причем треть из них умирают в течение первого года после случившегося остеопоротического перелома шейки бедра. Именно по этой причине остеопороз в структуре смертности населения земного шара занимает 4-е место вслед за кардиоваскулярной патологией, сахарным диабетом (СД) и онкологическими заболеваниями, это свидетельствует о высокой медико-социальной значимости проблемы [2]. В современной литературе при обсужде-

нии вопросов лечения остеопороза большее внимание уделяется женщинам в постменопаузе, во время которой развивается чрезмерная активация костной резорбции, индуцированная дефицитом эстрогенов. Однако имеющиеся данные свидетельствуют, что снижение уровня прогестерона начинается с 40–45 лет, а прогестерона и эстрогенов – в 45–52 года. После наступления менопаузы за год теряется около 2% костной массы. При остеопорозе, обусловленном гипостроенией, поражаются губчатые кости (тела позвонков, дистальные отделы костей предплечья и т.д.).

Важная роль в течении метаболических процессов в костной ткани принадлежит витамину D и кальцию. Суточная потребность кальция для женщин в постменопаузе составляет 1,4 г в сутки. Несмотря на широкую распространенность продуктов, богатых кальцием, восполнение дефицита данного микроэлемента алиментарным путем вызывает сложности, т. к. у взрослого населения всасывается лишь 25–30% кальция, поступающего с пищей. С учетом того, что дефицит данного минерала отмечается уже в пременопаузальном периоде и прогрессирует с наступлением менопаузы, обосновано использование кальций-содержащих препаратов в профилактике и терапии постменопаузального остеопороза. При назначении кальций-содержащих препаратов важно учитывать уровни витамина D, т. к. низкие концентрации данного витамина нарушают абсорбцию кальция. Прием кальция и витамина D в адекватной дозе – необходимое условие для достижения и поддержания нормальных количественных и качественных характеристик, а также оптимальной прочности кости. Для лиц в возрасте 50–70 лет и в группе старше 70 лет необходимо суточное потребление витамина D в дозе 600 и 800 международных единиц (МЕ) соответственно для формирования нормальной костной ткани и функции скелетных мышц. Ранняя оценка состояния костной системы и своевременное начало приема кальция и витамина D, а также выполнение физических упражнений являются первостепенными в профилактике и лечении остеопороза. Фармацевтические рынки характеризуются широким разнообразием кальций-содержащих препаратов, наиболее оптимальны в терапии остеопороза лекарственные средства, в состав которых, помимо ионизированного Са, включены различные витаминно-минеральные комплексы.

Одним из новых фармацевтических препаратов для профилактики остеопороза является Остео Актив – современная биологически активная добавка, выпускающаяся в виде шипучих таблеток. У лекарственной формы шипучих таблеток имеется много преимуществ по сравнению с другими формами, например: удобство применения всеми возрастными группами; быстрота терапевтического действия; высокий уровень абсорбции; отсутствие психологического барьера для приема; снижение числа нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта; высокая биологическая доступность.

Данный препарат представляет собой комбинацию компонентов, отвечающих за комплексную регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, восполняющих дефицит

кальция, витамина D₃, магния, микроэлементов. Способствует укреплению костей и суставов, предупреждая нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, в т. ч. повышенную ломкость костей. С возрастом (начиная с 35 лет) процесс разрушения костной ткани (резорбция) начинает преобладать над ее синтезом, в результате чего кости истончаются, становятся менее прочными и более ломкими. Это свойственно каждому человеку, но у некоторых людей процесс выражен интенсивнее и приводит к повышенной ломкости костей. При этом нарушается строение костной ткани, плотность костей снижается, и это может приводить к многочисленным переломам. Истончение костной ткани нередко обнаруживают только тогда, когда проявляются самые тяжелые симптомы – переломы костей и позвонков. Курение и употребление алкоголя, несбалансированное питание и избыточный вес – дополнительные факторы риска развития истончения и ломкости костей.

Цель исследования: оценка эффективности препарата Остео Актив в терапии и профилактике постменопаузального остеопороза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-лабораторное обследование 58 пациенток в возрасте 52–69 лет (средний возраст – 68 ± 3,5 года) с длительностью менопаузы более 4-х лет. В дополнение к общеклиническому обследованию всем пациенткам проводилась высокоэффективная жидкостная хроматография для определения статуса витамина D путем обнаружения его метаболита – 25(OH)D₃. Уровень общего и ионизированного кальция определяли при биохимическом анализе крови на аппарате ABL-505 фирмы Radiometr (Дания). Все обследованные были разделены на две группы: 1-ю (основную) группу составили 35 пациенток, которым с целью терапии и профилактики развития остеопороза назначен препарат Остео Актив в соответствии с рекомендациями по применению (1 шипучая таблетка обеспечивает организм кальцием в количестве 75% и магнием в количестве 45% от рекомендуемого уровня потребления, витамином D₃ в количестве 300%, что не превышает верхний допустимый уровень суточного потребления, фтором в количестве 25% адекватного уровня потребления и витамином К в количестве 100%, что соответствует адекватному уровню потребления. Взрослым следует принимать по 1 таблетке 1 р/сут во время еды, растворив таблетку в 200 мл воды. Продолжительность приема – 20 дней. Повторный прием – 2–3 раза в год). 2-ю группу (группа сравнения) составили 23 пациентки, которым рекомендован рацион питания с суточным содержанием кальция 1300 мг и витамина D 800 МЕ. Контрольное определение показателей костного обмена проводилось спустя 6 мес. после проведенной терапии. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0, с вычислением средней арифметической (М), медианы (МЕ) стандартного отклонения (SD), доверительного интервала (ДИ) для разности

параметрических показателей. Достоверными считали различия параметрических показателей при $p < 0,05$.

Результаты исследований. При проведении анализа маркеров костной резорбции и остеобластогенеза выявлено, что исходные значения концентрации общего и ионизированного кальция в плазме крови не достигали референтных значений (2,15–2,55 ммоль/л и 1,03–и 1,29 ммоль/л соответственно) у 13 (37,1%) пациенток 1-й группы и 12 (52,1%) обследованных 2-й группы, составляя $0,95 \pm 0,31$ ммоль/л и $0,93 \pm 0,45$ ммоль/л соответственно. Данные показатели в сравнении с нормативными являются статистически значимыми – $p < 0,05$. Концентрация общего и ионизированного кальция в плазме крови у 22 (62,8%) пациенток 1-й группы и 13 (59,0%) пациенток 2-й группы достигала нормативных значений.

Оценка обеспеченности витамином D обследованных женщин проводилась на основании клинических рекомендаций, разработанных Российской ассоциацией эндокринологов по международным данным (табл. 1). Недостаточность витамина D диагностирована у 18 (51,4%) пациенток основной группы и 13 (59,0%) обследованных из группы сравнения, составляя $23,0 \pm 3,1$ нг/мл и $24,0 \pm 2,8$ нг/мл соответственно. Дефицит витамина D определялся у 17 (48,5%) обследованных в 1-й группе и 10 (45,4%) пациенток 2-й группы, достигая $17,1 \pm 3,2$ нг/мл и $16,6 \pm 3,8$ нг/мл. Среди обследованных пациенток не выявлено нормативных значений концентрации витамина D в плазме крови.

Таблица 1. Критерии обеспеченности витамином D по содержанию в крови $25\text{OH}\text{D}_3$

Критерии обеспеченности витамином D	Концентрация $25\text{OH}\text{D}_3$, нг/мл
Норма	>30
Недостаточность	$20-30$
Дефицит	<20
Выраженный дефицит	<10

При анализе данных выявлено, что 30% обследованных в обеих группах отмечали наличие периодических болей в позвоночнике и трубчатых костях. Достоверных различий по количеству перенесенных переломов в обеих группах не выявлено (28% и 30% соответственно).

При проведении анализа показателей биохимического исследования у обследуемых пациенток оказалось, что исходный уровень щелочной фосфатазы в обеих группах был в пределах нормальных значений и достоверно не различался, а через 6 мес. отмечалась тенденция к его снижению по сравнению с исходными показателями. При

этом исходный уровень щелочной фосфатазы составил у обследуемых в 1-й и 2-й группах $128,3 \pm 8,4$ ммоль/л и $137,9 \pm 6,1$ ммоль/л соответственно, а через 6 мес. после проведенной терапии – $118,4 \pm 5,2$ ммоль/л и $125,2 \pm 5,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Уровень остеокальцина в сыворотке крови до начала исследования был незначительно повышен у 3-х (8,57%) пациенток 1-й группы и 2-х (8,7%) пациенток 2-й группы. Данный показатель через 6 мес. от начала терапии у всех пациенток был в пределах референтных значений и в обеих группах обследованных достоверно не различался. Можно предположить, что умеренное снижение уровня остеокальцина связано с проводимой антирезорбтивной терапией.

Наиболее выраженные изменения после проведенной терапии имели место для концентрации кальция и витамина D в плазме крови, что проявлялось в увеличении концентрации маркеров костного обмена. Анализ динамики концентрации общего и ионизированного кальция в плазме крови после проведенной терапии позволил выявить достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации общего и ионизированного Ca у пациенток основной группы, в то время как у пациенток группы сравнения данные показатели имели тенденцию к увеличению после диетотерапии, однако данные различия не обладают статистической значимостью (рис. 1).

Изучение обеспеченности витамином D у обследованных женщин позволило выявить достоверное увеличение концентрации данного витамина у пациенток 1-й группы с ранее диагностированными витамин D-дефицитными состояниями, составляя $17,1 \pm 3,2$ нг/мл до терапии и $25,1 \pm 2,3$ нг/мл спустя 6 мес. после нее. При этом следует отметить, что среди пациенток 1-й группы с недостаточностью витамина D также отмечена тенденция к увеличению концентрации данного витамина в плазме крови (табл. 2).

Рисунок 1. Изменения концентрации Ca в плазме крови на фоне проводимой терапии

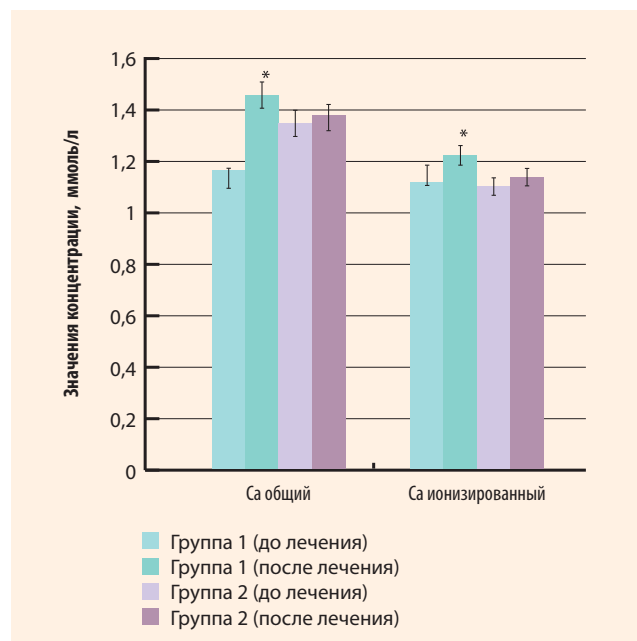


Таблица 2. Изменения концентрации витамина D до и после лечения у пациенток 1-й группы, нг/мл

Обеспеченность витамином D	Значения концентрации витамина D до лечения ($m \pm SD$)	Значения концентрации витамина D после лечения ($m \pm SD$)
Недостаточность	$23,0 \pm 3,1$	$24,1 \pm 2,1$
Дефицит	$17,1 \pm 3,2$	$25,1 \pm 1,3^*$

*Примечание: достоверность различий – $p < 0,05$.

Однако среди пациенток группы сравнения не выявлено достоверных различий в концентрации витамина D в плазме крови до и после проведенной диетотерапии (табл. 3), что может быть следствием низкой абсорбции витамина D и обосновывает необходимость проведения медикаментозной терапии, направленной на коррекцию нутритивного статуса.

Таблица 3. Изменения концентрации витамина D до и после лечения у пациенток 2-й группы, нг/мл

Обеспеченность витамином D	Значения концентрации витамина D до лечения ($m \pm SD$)	Значения концентрации витамина D после лечения ($m \pm SD$)
Недостаточность	$23,0 \pm 3,1$	$24,1 \pm 2,1$
Дефицит	$17,1 \pm 3,2$	$25,1 \pm 1,3$

Изучение данных клинической характеристики позволило выявить снижение выраженности болевого синдрома в позвоночнике в динамике исследования. К примеру, исходный уровень боли по ВАШ в 1-й и 2-й группах составил $55,1 \pm 17,3$ мм и $58,2 \pm 21,3$ мм соответственно, а через 6 мес. – $34,3 \pm 7,6$ мм и $47,1 \pm 9,5$ мм соответственно ($p < 0,05$). Вместе с тем удалось выявить достоверную разницу в интенсивности боли между группами обследованных больных. Так, болевой синдром в 1-й группе уменьшился на 20 баллов, а во 2-й группе – на 11 баллов ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют необходимость проведения медикаментозной профилактики и терапии постменопаузального остеопороза, что способствует замедлению резорбции костной ткани, увеличивая при этом абсорбцию препаратов, повышающих минеральную плотность кости.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза. Под ред. О.М. Лесняк, Н.В. Торопцовой М., 2014. / Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis. Edited by Lesnyak OM, Toroptsova NV, 2014.
2. Остеопороз. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 269 с. / Osteoporosis. Clinical guidelines of the Russian Association for Osteoporosis. Edited by Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 269p.
3. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Под ред. проф. О.М. Лесняк; коллектив авторов: Алексеева Л.И. и др. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК «Литера», 2012. 24 с. / Clinical guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis. Edited by Timber OM, Prof.; collective of authors Alekseeva LI, et al. Russian Association for Osteoporosis. Yaroslavl: IEC "Litera", 2012. 24 p.
4. Лесняк О.М., Торопцова Н.В., Евстигнеева Л.П. Остеопороз. Профилактика и амбулаторное ведение пациентов. Методические рекомендации. М., 2013. 44 с. / Lesnyak OM, Toroptsova NV, Evstigneeva LP. Osteoporosis. Prophylaxis and outpatient management of patients. Guidelines. M., 2013. 44 p.
5. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, Российского респираторного общества и Ассоциации ревматологов России. Ярославль: ИПК «Литера», 2013. 48 с. / Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women over 18 years. Clinical guidelines of the Russian Association for Osteoporosis, the Russian Respiratory Society and the Association of Rheumatologists of Russia, Publishing House "Liter", Yaroslavl, 2013. 48 p.
6. Доброхотова Ю.Э. Менопаузальный синдром. Учебно-методическое пособие. М., 2005: 9-12. / Dobrokhotova YuE. Menopausal syndrome. Study guide. Moscow, 2005: 9-12.
7. Гависова А.А., Бурдули А.Г., Ольховская М.А. Остеопороз у молодых женщин. Остеопороз и остеопатии, 2010, 2: 12-14. / Gavisova AA, Burduli AG, Olkhovskaya MA. Osteoporosis in young women. Original articles. Osteoporosis and osteopathy, 2010, 2: 12-14.
8. Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. Патогенез остеопороза: руководство по остеопорозу. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003: 77-105. / Benevolenskaya LI, Nasonov EL. Pathogenesis of Osteoporosis: A guide for osteoporosis. M: Binom. Laboratoriya Znaniy, 2003: 77-105.

И.В. КУЗНЕЦОВА¹, д.м.н., профессор, Л.В. ЕВСЮКОВА², к.м.н., В.А. КОНОВЛОВ², к.м.н.¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)² ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

КОМБИНИРОВАННАЯ ОРАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

ЕСТЬ ЛИ РЕСУРС ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ?

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются высокоэффективным методом предохранения от нежеланной беременности, но, к сожалению, ресурс их противозачаточного и терапевтического потенциала используется недостаточно, и около 40% беременностей во всем мире наступают незапланированно. Причинами отсутствия должного распространения КОК являются недостаточная осведомленность о полезных свойствах контрацепции наряду с преувеличенными опасениями негативных последствий приема гормонов как среди женщин, так и среди врачей. Преодолеть эту проблему можно только с помощью предоставления адекватной информации медицинским работникам относительно накопленных данных и доведения этой информации до потенциальных пользователей. В обзоре рассматриваются риски вероятных осложнений, а также профилактические и лечебные преимущества некоторых КОК. Группа КОК представлена препаратами, свойства которых могут существенно отличаться из-за различной дозы эстрогенного компонента и качественной характеристики прогестинов. Несмотря на появление новых комбинаций, заслуживают внимания КОК, данные об эффективности и безопасности которых подтверждает длительная практика применения.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, осложнения КОК, лечебные эффекты КОК, профилактические эффекты КОК, прогестины, дезогестрел.

I.V. KUZNETSOVA¹, MD, Prof., L.V. EVSYUKOVA², PhD in medicine, V.A. KONOVALOV², PhD in medicine¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)² I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education of the Ministry of Health of Russia

COMBINED ORAL CONTRACEPTION: IS THERE A RESOURCE FOR INCREASED USE?

Combined oral contraceptives (COCs) are a highly effective method for preventing unintended pregnancy, but unfortunately, the resource of their contraceptive and therapeutic potential is not used enough, and global unintended pregnancies account for about 40%. The reasons for the lack of proper distribution of COCs are insufficient awareness of the beneficial properties of contraception, along with exaggerated fears of the adverse effects of hormone intake both among women and among doctors. This problem can only be overcome by providing adequate information to health professionals regarding the accumulated data and bringing this information to potential users. The review examines the risks of possible complications, as well as the preventive and therapeutic benefits of some COCs. The COC group is represented by preparations, which properties may differ significantly due to the different dose of the estrogen component and the qualitative characteristics of the progestins. Despite the launch of new combination drugs, COCs deserve high attention. Their efficacy and safety is confirmed by the long practical administration.

Keywords: combined oral contraceptives, complications of COC, therapeutic effects of COCs, preventive effects of COCs, progestins, desogestrelum.

Приблизительно 100 млн женщин ежедневно используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК), чтобы предотвратить нежеланную беременность или воспользоваться лечебными свойствами гормонов [1], около 80% сексуально активных женщин планеты хотя бы раз в жизни принимали КОК [2]. Преимущества КОК хорошо известны и лежат далеко за пределами планирования семьи. Впечатляет хотя бы тот факт, что смертность от всех причин среди пользователей КОК оказалась на 12% меньше по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими контрацептивы [3]. Улучшение качества жизни, психологический комфорт, принципиально иной уровень личной свободы дополняют палитру полезных характеристик лекарственных средств, уже более 50 лет применяемых женщинами во всем мире.

Польза КОК заключается прежде всего в возможности предотвращения нежеланной беременности и сохране-

ния тем самым здоровья женщин и их будущих детей. Половина незапланированных беременностей завершается искусственными абортми, физический и моральный вред которых трудно переоценить. Но и те нежданные беременности, которые заканчиваются родами (38% по данным 2014 г.), несут в себе риски негативных экономических, психологических и социальных последствий [4–7].

Удивительно, что осознание бремени нежеланных беременностей на личном, семейном и социальном уровнях практически не способствует снижению доли незапланированных зачатий. Согласно опубликованным в 2014 г. результатам исследования Института Гуттмахера (Guttmacher Institute), из 213 млн беременностей, наступивших в 2012 г., 40% были нежеланными, причем существенного изменения доли незапланированных зачатий не наблюдалось ни в зависимости от региона, ни с течением

нием времени за пятилетний период наблюдения [4]. Именно этот показатель, а не распространенность или частота применения противозачаточных методов отражает недостаточное использование потенциала контрацептивных средств.

Причин, мешающих достичь адекватного уровня применения КОК в популяции, немало: недостаточная информированность женщин и, к сожалению, врачей, опасения вредного воздействия КОК, иногда сильно преувеличенные, побочные эффекты, которые служат отказом от использования препаратов. И если бы «страшные гормоны» заменялись другими надежными средствами предохранения от беременности, например внутриматочной Cu-содержащей спиралью, кстати, тоже не лишенной риска осложнений, или менее надежными, но, безусловно, имеющими свои преимущества барьерными средствами... Нет, женщины предпочитают применять сомнительный метод прерванного полового акта, индекс Перля которого даже при идеальном использовании составляет 4, а в реальной жизни достигает 22 [8]. Между тем КОК, согласно медицинским критериям приемлемости методов контрацепции, являются одной из самых эффективных противозачаточных технологий, уступая с индексом Перля 0,3 при идеальном и 8 при типичном использовании только методам долговременной гормональной контрацепции, внутриматочной контрацепции и стерилизации [9].

Применение гормональных препаратов, бесспорно, связано с рядом побочных эффектов и нежелательных явлений, но в абсолютных числах даже серьезные осложнения отнюдь не выглядят устрашающими. Эпидемиологические исследования, в т. ч. крупное исследование,

проведенное в Дании с 1995 по 2009 г., показали, что из 10 000 женщин, принимающих КОК в течение года, только двое получают осложнения в виде артериального тромбоза (инфаркт миокарда или инсульт) и троим грозит венозный тромбоз (тромбоэмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен) [10, 11]. Разумеется, каждый индивидуальный случай тромбоэмболического осложнения у молодой женщины – это трагедия, и даже незначительное повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний требует к себе внимания. Но ни артериальные, ни венозные тромбоэмболии не возникают исключительно по причине приема гормонального средства: КОК только реализуют существующую тромбофилическую предрасположенность. Свести к минимуму риски применения КОК в отношении тромбозов, а также других неблагоприятных последствий возможно при тщательном консультировании женщин и отказе от назначения данной группы препаратов при установлении III или IV категории приемлемости (табл.).

Приверженность к контрацептивному методу и продолжительность его применения принципиально важны с позиции предохранения от нежеланной беременности. Но реальная жизнь преподносит факты, которые далеки от наших ожиданий: 29–58% женщин меняют контрацептивные средства каждые три месяца, 7–20% сексуально активных женщин прекращают использование контрацепции, полагая, что уже не смогут забеременеть (в силу возраста, или нерегулярности половой жизни, или нарушений менструального цикла), 9–34% отказываются от применения метода по причине неудовлетворенности его использованием или возникновения побочных

Таблица. Противопоказания к использованию комбинированной гормональной контрацепции

Категория приемлемости III	Категория приемлемости IV
• Кормление грудью более 6 недель, но менее 6 месяцев после родов • Возраст 35 и более лет, курение менее 15 сигарет в день • Множественные факторы риска кардиоваскулярных заболеваний • Артериальная гипертензия в анамнезе • Адекватно контролируемая гипертензия • Артериальное давление: систолическое 140–159 мм рт. ст. или диастолическое 90–99 мм рт. ст. • Продолжение приема при мигрени без ауры (возраст менее 35 лет) • Начало приема при мигрени без ауры (возраст 35 лет и более) • Рак молочной железы в анамнезе с длительностью периода без признаков заболевания более 5 лет • Диабет, осложненный нефропатией/ретинопатией/нейропатией/ангиопатией • Заболевания желчного пузыря: текущие, на фоне медикаментозной терапии • КОК-зависимый холестаз в анамнезе • Продолжение приема во время острого или обострения хронического гепатита • Специфическая антиретровирусная терапия • Терапия некоторыми антиконвульсантами (фенитоин, карбамазепин, барбитураты, примидон, топирамат, окскарбазепин) • Терапия рифампицином и рифабутином	• Кормление грудью менее 6 недель после родов • Возраст 35 и более лет, курение 15 и более сигарет в день • Артериальное давление: систолическое – 160 и более мм рт. ст., диастолическое – 100 и более мм рт. ст. • Сосудистые заболевания • Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии: анамnestические данные, текущее состояние, прием антикоагулянтов • Большие хирургические вмешательства с пролонгированной иммобилизацией • Установленные тромбогенные мутации • Текущая ишемическая болезнь сердца • Инсульт • Осложненные пороки сердца • Системная красная волчанка с антифосфолипидными антителами • Продолжение приема при мигрени без ауры (возраст 35 лет и более) • Мигрень без ауры • Текущий рак молочной железы • Диабет, осложненный нефропатией/ретинопатией/нейропатией/ангиопатией, при продолжительности течения более 20 лет • Инициация приема во время острого или обострения хронического гепатита • Тяжелый (декомпенсированный) цирроз печени • Гепатоцеллюлярная аденома/злокачественная опухоль печени

эффектов [12, 13]. В России частота отказов от КОК особенно высока и достигает максимума (68%) среди молодой популяции [14], в наибольшей степени нуждающейся в эффективном предохранении от беременности. В результате методом пользуются лишь 14% женщин репродуктивного возраста [15], что значительно уступает не только странам Западной Европы, но и нашим ближайшим соседям – Украине и Беларуси.

Причинами отказа от приема КОК обычно становятся побочные эффекты (нарушения настроения, снижение либидо, прибавка в весе, межменструальные кровяные выделения) или страх их возникновения [16]. И если серьезные нежелательные явления, возникающие в результате использования КОК, зависят в большей степени от дозы эстрогенного компонента, то большинство побочных реакций, приводящих к решению об отказе от метода, обусловлены прогестинами [17]. Однако дополнительные позитивные эффекты (контроль менструального цикла, снижение менструальной кровопотери, устранение дисменореи, лечение андрогензависимых дерматитов, проявлений предменструального синдрома и др.), которыми можно мотивировать женщин на продолжительное применение КОК, также зависят от дозы эстрогена и характеристик прогестина. Поэтому адекватный выбор гормональной контрацепции зависит не только от умения врача тщательно собрать анамнестические данные и оценить текущий статус пациентки, но и от его осведомленности о составе конкретных препаратов, выполненных с ними исследованиях и их «истории жизни» в клинической практике [18].

Как группа препаратов КОК имеют ряд превентивных и лечебных свойств, которые до сих пор недостаточно оценены. Гормональные противозачаточные средства обеспечивают профилактические эффекты, включая такие социально значимые результаты, как редукция риска рака эндометрия, яичников, колоректального рака и снижение смертности от всех причин [19–21].

Причинами отказа от приема КОК обычно становятся побочные эффекты (нарушения настроения, снижение либидо, прибавка в весе, межменструальные кровяные выделения) или страх их возникновения

Использование КОК обладает мощным ресурсом по предотвращению рака яичников, в т. ч. у женщин с генетической предрасположенностью [22]. Рак яичника диагностируется на поздних стадиях, что связано с неблагоприятным прогнозом, следовательно, профилактика заболевания приобретает особую значимость. Исходя из теории «непрерывной овуляции» развитие рака яичников можно предупредить с помощью подавления активности яичников и снижения уровня эстрогенной стимуляции в репродуктивном возрасте, то есть с помощью применения КОК [23]. Эта гипотеза была полностью подтверждена исследованиями: редукция риска находится в прямой зависимости от длительности использования КОК и

сохраняется более 30 лет после прекращения приема контрацептивов. Проведенный в 2008 г. метаанализ 45 исследований «случай – контроль» и когортных исследований показал снижение частоты рака яичника в пятилетний период на 29, 19 и 15% у женщин, прекративших прием КОК менее 10, 10–19, 20–29 лет назад [24]. Метаанализ 2013 г., объединивший наблюдательные исследования, опубликованные между 2000–2012 гг., выявил относительный риск (ОР) рака яичников, равный 0,73 (95% доверительный интервал, ДИ 0,66–0,81), у женщин, когда-либо принимавших КОК, по сравнению с женщинами, никогда их не использовавшими [25]. У пациенток, использовавших контрацептивы менее года, ОР равнялся 0,91 (95% ДИ 0,78–1,07), но уже после года применения риск снижался достоверно, составив при длительности приема 1–5 лет 0,77 (95% ДИ 0,66–0,89), 5–10 лет – 0,65 (95% ДИ 0,55–0,77), более 10 лет – 0,43 (95% ДИ 0,37–0,51). После прекращения контрацепции ОР сохранялся на уровне 0,41 (95% ДИ 0,34–0,50) до 10 лет, 0,65 (95% ДИ 0,56–0,74) – 10–20 лет, и только после 20 лет достоверность редукции ОР исчезала: 0,92 (95% ДИ 0,76–1,12) через 20–30 лет, 0,79 (95% ДИ 0,58–1,12) через 30 и более лет.

Аналогичные свидетельства снижения риска характеризуют развитие рака эндометрия у женщин, принимающих КОК [20]. Прием КОК редуцирует риск рака эндометрия в прямой зависимости от продолжительности применения, и это снижение сохраняется более 20 лет после окончания использования контрацепции. Метаанализ наблюдательных исследований сообщил об ОР, равном 0,57 (95% ДИ 0,43–0,77), и снижении абсолютного риска приблизительно на 1,77% у женщин, использовавших КОК, по сравнению с женщинами, никогда не применявшими данный метод контрацепции. При этом, в отличие от рака яичников, степень снижения риска рака эндометрия зависит от типа прогестина, входящего в состав препаратов: ОР составляет 0,39 (95% ДИ 0,25–0,60) и 0,2 (95% ДИ 0,1–0,43) для препаратов, содержащих прогестины с более низкой и более высокой прогестагенной активностью соответственно.

Гормональная контрацепция динамично развивается на протяжении последних 50 лет и предоставила за это время множество лекарственных средств, главным действующим компонентом которых являются прогестины – производные прогестерона, нортестостерона и спиролактона [26]. Производные нортестостерона, из которых до настоящего времени широко используются прогестин II поколения левоноргестрел и появившиеся в 80-е гг. прогестины III поколения дезогестрел и гестоден, имеют высокую прогестагенную активность и оптимально контролируют менструальный цикл и эндометрий. Дезогестрел и гестоден структурно близки к левоноргестрелу, но не обладают свойством последнего активировать рецепторы андрогенов, что позволяет нивелировать побочные вероятные эффекты производных нортестостерона, зависящие от вытеснения из соединения с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПП), эндогенного тестостерона.

Выбор прогестинов с высокой прогестагенной активностью оптимален также в случаях необходимости контроля менструального цикла, под которым подразумевается достижение регулярных кровотечений отмены без межменструального кровомазания. Это актуально для женщин, страдающих от аномальных маточных кровотечений (АМК), по сей день остающихся одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью [27].

Рак яичника диагностируется на поздних стадиях, что связано с неблагоприятным прогнозом, следовательно, профилактика заболевания приобретает особую значимость

Клинические исследования, систематизированные в двух Кохрановских обзорах, показали, что использование этинилэстрадиол-содержащих КОК пациентками с АМК позволяет снизить кровопотерю на 35–69% в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина, причем препараты, содержащие прогестин с сильной активностью в отношении эндометрия, предпочтительны [28]. Препараты, содержащие аналог натурального эстрадиола, более эффективны в контроле менструальной кровопотери, чем КОК с этинилэстрадиолом, и комбинация диеногеста с эстрадиола валератом в динамическом режиме дозирования имеет зарегистрированное показание к терапии обильных (тяжелых) менструальных кровотечений. Однако это показание относится только к кластеру обильных *регулярных* менструаций. В отношении остановки (гормональный гемостаз) острого АМК и контроля *нерегулярных* менструальных кровотечений (контроль менструального цикла) монофазные КОК, имеющие в своем составе сильный прогестаген и этинилэстрадиол, обладают преимуществами [29]. При учете этих внутригрупповых нюансов Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) и Национальные общества акушеров-гинекологов признают всю лекарственную группу КОК одним из терапевтических средств при АМК, не связанных с органическими причинами, у женщин до наступления менопаузы [30–33].

Помня о необходимости дифференцировать причины АМК по категориям PALM-COEIN [32], важно понимать, что структурная патология матки или экстрагенитальные заболевания далеко не всегда являются препятствием к назначению КОК. Диагностированная врожденная коагулопатия считается независимым показанием к применению КОК даже при отсутствии сексуальной активности, поскольку повышение свертываемости крови при их приеме положительно влияет на течение основного заболевания. Рекомендация КОК сексуально активным женщинам после удаления полипа эндометрия вполне обоснованна и приемлема, так же как и после миомэктомии. Применение КОК существенно снижает риск рецидива простой гиперплазии эндометрия [34]. Во всех перечисленных ситуациях наиболее приемлемыми вариантами прогестинов в составе КОК остаются производные нортестостерона.

Вопрос о выборе дозы этинилэстрадиола лежит в плоскости переносимости препаратов и, соответственно, приверженности к их применению. Низкодозированные и микродозированные КОК не различаются по противозачаточному и терапевтическим эффектам, но могут иметь отличия в характеристиках побочных реакций. В свою очередь, спектр побочных реакций различается у молодых (до 24 лет) и взрослых женщин.

Благодаря наличию этинильного радикала этинилэстрадиол защищен от первичного метаболизма в печени, что определяет его активное влияние на синтез печеночных белков. В результате этого повышается свертываемость крови и увеличивается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Часть так называемых печеночных эффектов КОК имеет отчетливую зависимость от дозы этинилэстрадиола. Например, в противоположность КОК, содержащим более высокие дозы эстрогена, микродозированный КОК с дезогестрелом (КОК-ДЗГ), примером которого служит МОДЭЛЛЬ ОВУЛЕ, не влиял на уровни антитромбина III и оказывал минимальный эффект на фибриноген, фибринолитическую активность и продукты деградации фибрина. Другие факторы свертывания крови (плазминоген, активность t-PA, активность PAI и HRG) демонстрировали сохранение динамического равновесия между образованием и деградацией фибрина.

В то же время влияние микродозированного КОК-ДЗГ на секрецию ГСПГ выражалось в двукратном повышении уровня белка, что существенно не отличалось от роста концентрации белка во время приема низкодозированного КОК-ДЗГ. Другие связывающие протеины, например кортизол-связывающий протеин и церулоплазмин, также реагировали на прием эстрогенов: их повышение было обнаружено при использовании КОК-ДЗГ. В отношении других важных показателей метаболизма микродозированный КОК-ДЗГ (МОДЭЛЛЬ ОВУЛЕ) демонстрировал хороший профиль, не оказывая влияния на уровни глюкозы и инсулина, в отличие от чисто прогестагенной инъекционной контрацепции [35].

Для здоровых женщин особенности действия этинилэстрадиола не имеют клинического значения, но при наличии предрасположенности к тем или иным нарушениям возможно появление побочных реакций и даже осложнений, различающихся по частоте у женщин, применяющих КОК с 20 или 30 мкг эстрогенного компонента [36].

Одним из самых сложных аспектов консультирования молодых женщин является оценка тромбофилической предрасположенности, т. к. их личный анамнез еще не накопил достаточного количества событий, способных спровоцировать реализацию заложенного в генотипе риска. Следовательно, из соображений безопасности доза этинилэстрадиола в контрацептивных препаратах у подростков и молодежи должна быть снижена до минимально эффективной. Другим основанием для назначения микродозированных препаратов юным и молодым пользователям является уменьшение вероятности побочных реакций, которые часто становятся причиной отказа от контрацепции у данной категории пациенток.

Среди наиболее частых причин прекращения приема оральных контрацептивов женщины называют плохой контроль менструального цикла (межменструальные выделения, нерегулярные менструации), изменения настроения, тошноту, увеличение массы тела, нагрубание и болезненность молочных желез, головные боли, повышение артериального давления и задержку жидкости – часть из них зависит от эстрогенов. Микродоза этинилэстрадиола позволяет уменьшить вероятность развития таких побочных эффектов, как тошнота, масталгия, головная боль, артериальная гипертензия, отеки. Прибавка веса также может быть обусловлена задержкой жидкости и эстроген-зависимым увеличением уровня триглицеридов, поступающих в жировые депо. Потенциально применение микродозированных препаратов в меньшей степени ассоциировано с набором веса, чем прием низкодозированных КОК. Хотя серьезных оснований бояться увеличения массы тела нет, ее прибавка остается одним из главных страхов женщин, и во время консультирования предложение минимальных доз гормонов может убедить пациентку начать использование контрацепции [37].

Вопрос о выборе дозы этинилэстрадиола лежит в плоскости переносимости препаратов и, соответственно, приверженности к их применению. Низкодозированные и микродозированные КОК не различаются по противозачаточному и терапевтическим эффектам, но могут иметь отличия в характеристиках побочных реакций

Однако снижение дозы эстрогенного компонента приводит к усилению прогестагенных влияний на эндометрий и ухудшает контроль менструального цикла, а также связано с возможным появлением межменструальных кровотечений, что в свою очередь снижает приверженность к контрацепции и может стать причиной отказа от приема КОК. В контексте перечисленных особенностей дозы этинилэстрадиола осуществляется выбор КОК для молодых и взрослых женщин.

Физиологическая особенность подросткового периода состоит в высокой чувствительности половых органов к эндогенным гормонам и их синтетическим аналогам [38]. Вследствие этого для контроля эндометрия девушкам и молодым женщинам (в возрасте до 24 лет) обычно достаточно микродозы этинилэстрадиола. Вместе с тем подростки хуже переносят побочные эффекты КОК, обусловленные эстрогенным компонентом. Исходя из двух указанных обстоятельств, ВОЗ рекомендует микродозированные КОК, содержащие этинилэстрадиол 20 мкг/сут и менее, для предохранения от беременности у подростков и молодых женщин.

Женщины, перешагнувшие 35-летний рубеж жизни, составляют старшую возрастную группу пользователей контрацепции. Способность к зачатию сохраняется вплоть до менопаузы, и олигоменорея отнюдь не служит доказательством ановуляторных циклов. Вероятность наступле-

ния беременности в старшей фертильной группе хоть и снижается с возрастом, но остается достаточно высокой, чтобы задумываться о надежной контрацепции [39]. Уровень фертильности у возрастной категории женщин 35–44 лет косвенно отражает число аборт: по данным Росстата, за 2014 г. это количество составило почти 217 тыс., т.е. четвертую (!) часть прерываний беременности на территории России за один год.

Женщинам старше 35 лет при первичном назначении КОК рекомендуются препараты, содержащие микродозу этинилэстрадиола. Этот подход базируется прежде всего на представлениях о возрастном увеличении риска эстроген-зависимых осложнений. Но сам по себе возрастной фактор не может служить основанием для отказа от назначения КОК, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе.

Присутствие эстрогенного компонента позволяет применять КОК у женщин в периоде менопаузального перехода. В экспериментальной модели приливов жара этинилэстрадиол в дозе 0,1 мг/кг/сут предотвращал налосон-индуцированный подъем температуры с достоверной разницей по сравнению с контролем [40]. Наряду с этим, клиническая практика подтверждает способность КОК снижать выраженность и частоту климактерических симптомов. Эффекты этинилэстрадиола на костную ткань в экспериментальных исследованиях демонстрируют сохранение минеральной плотности кости (МПК) [41]. В клинических испытаниях были получены данные, подтверждающие повышение МПК [42], снижение интенсивности костного ремоделирования и улучшение физического мышечного статуса при использовании КОК женщинами в перименопаузе [43]. Но не стоит забывать, что основным компонентом КОК является прогестин, а единственным показанием к применению – контрацепция. Поэтому подменять менопаузальную гормональную терапию контрацепцией неправомерно. Женщины старшей фертильной группы могут принимать КОК вплоть до возраста естественной менопаузы. Более 90% женщин завершают менструальную функцию к 55 годам, поэтому в качестве возрастной границы использования гормональной контрацепции принят возраст 55 лет [44].

Таким образом, в переходных периодах жизни, то есть у подростков, молодых женщин и женщин старшего фертильного возраста, одним из наиболее приемлемых вариантов выбора КОК являются микродозированные препараты. Учитывая высокую частоту нарушений менструального цикла в пубертате и перименопаузе, можно рекомендовать данным категориям пациенток прием комбинации этинилэстрадиола и дезогестрела как хорошо проверенному многими годами использования средству гормональной контрацепции. Различные варианты КОК назначаются сексуально активным женщинам с нарушениями здоровья с целью лечения дисменореи, предменструальных симптомов, улучшения состояния кожи и др. [45]. При отсутствии дополнительных потребностей при наличии единственной цели предохранения от беремен-

ности микродозированный КОК-ДЗГ (МОДЭЛЛЬ ОВУЛЕ) может быть назначен как средство первой линии выбора контрацепции.

Выбор средства для гормональной контрацепции должен быть максимально индивидуализирован – нужно принимать во внимание исходный статус здоровья женщины и ее предпочтения [46]. Линейка препаратов

МОДЭЛЛЬ позволяет женщине и ее лечащему врачу определить наиболее подходящее средство, которое обеспечит приемлемость метода и надежную гарантию от незапланированной беременности.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive analysis. *Lancet*, 2013, 381(9878): 1642–1652.
2. Daniels K, Daugherty J, Jones J. Current contraceptive status among women aged 15–44: United States, 2011–2013. NCHS Data Brief 2014, 173: 1–8.
3. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*, 2010, 340: 927.
4. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann*, 2014, 45(3): 301–314.
5. Bank J, Yun SC, Kim YM, Khang YH. Impact of unintended pregnancy on maternal mental health: a causal analysis using follow up data of the Panel Study on Korean Children (PSKC). *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 85.
6. Tsui Amy O, McDonald-Mosley R, Burke AE. Family planning and the burden on unintended pregnancies. *Epidemiol Rev*, 2010, 32(1): 152–174.
7. De La Rocherbrochard E, Joshi H. Children born after unplanned pregnancies and cognitive development at 3 years: social differentials in the United Kingdom Millenium Cohort. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(6): 910–920.
8. Kadir R, James AH. Reproductive health in women with bleeding disorders. Canada: World Federation of Hemophilia, 2009, 15 p.
9. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. М., 2012, 16 с. /National medical eligibility criteria for contraceptive methods. M., 2012, 16 p
10. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*, 2009, 339: b2890.
11. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*, 2011, 9: 120–138.
12. Curtis S, Evans E, Sambisa W. Contraceptive discontinuation and unintended pregnancy: an imperfect relationship. *Int Perspect Sex Reprod Health*, 2011, 37(2): 58–66.
13. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 2011, 83(5): 397–404.
14. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование). *Акушерство и гинекология*, 2016, 2: 105–110. Dicke GB, Erofeeva LV. Contraception in modern Russia: application and awareness (population research). *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2016, 2: 105–110.
15. Денисов Б.П. Применение контрацепции в России (по материалам выборочного обследования). *Докладная медицина и клиническая эпидемиология*, 2009, 1: 34–39. /Denisov BP. The use of contraception in Russia (based on a sample survey). *Dokladnaya Meditsina i Klinicheskaya Epidemiologiya*, 2009, 1: 34–39.
16. Lindh I, Blohm F, Andersson-Ellström E, et al. Contraceptive use and pregnancy outcome in three generations of Swedish female teenagers from the same urban population. *Contraception*, 2009, 80: 163–169.
17. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 11: CD004861.
18. Dinger JC, Bardenheuer K, Assmann A. International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS-OC Study). *BMC Med Res Methodol*, 2009, 9: 77.
19. Veljković M, Veljković S. The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl*, 2010, 63(9–10): 657–661.
20. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 2010, 127(2): 442–451.
21. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception*, 2010, 82(3): 221–229.
22. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 4188–4198.
23. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2013, 212: 514.
24. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 2008, 371: 303–314.
25. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 139–147.
26. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 2013, 87(3): 319–330.
27. Bonafede MM, Miller JD, Lukes AS et al. Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs. *Clinin Econom Outcom Res*, 2014, 6: 423–429.
28. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 176–185.
29. ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol*, 2013, 121: 891–896.
30. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 176–185.
31. ACOG. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. *Obstet Gynecol*, 2013, 121: 891–896.
32. Munro MG, et al, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Intern J Gynecol Obstet*, 2011, 113: 3–13.
33. SOGC. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*, 2013, 35(5 Suppl 1): 1–28.
34. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(1): e8.
35. Berenson AB, van den Berg P, Williams KJ, Rahman M. Effect of injectable and oral contraceptives on glucose and insulin levels. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(1): 41–47.
36. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau Ph, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*, 2016, 353: i2002.
37. Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL. Weight and Body Composition Changes During Oral Contraceptive Use in Obese and Normal Weight Women. *J Womens Health (Larchmt)*, 2014, 23(1): 38–43.
38. Blum RW, Astone NM, Decker MR, et al. A conceptual framework for early adolescence: A platform for research. *Int J Adolesc Med Health*, 2014, 26: 321e31.
39. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional Determinants and Age-related Decline in Fecundability: A General Population Prospective Cohort Study in Denmark. *Fertil Steril*, 2013, 99(7): 1958–1964.
40. Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJT. Preventive effect of oral estroest in a menopausal hot flash model. *Climacteric*, 2008, 11(Suppl 1): 15–21.
41. Coelingh Bennink HJT, Heegaard A-M, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estroest in an osteoporosis model. *Climacteric*, 2008, 11(Suppl 1): 2–14.
42. Kannis JA, Adams J, Borgström F, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone*, 2008, 42(1): 4–15.
43. Allali F, Mansouri L, Abourazzak F, et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women. *BMC Women's Health*, 2009, 9: 31.
44. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. *Menopause*, 2016, 23(1): 183–191.
45. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*, 2013, 11(1): 41–47.
46. Кузнецова И.В. Персональный подбор гормональной контрацепции. *Гинекология*, 2017, 19(2): 36–44. /Kuznetsova IV. Personal choosing of hormonal contraceptives. *Ginekologiya*, 2017, 19 (2): 36–44.

ГЛОБАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВИТАМИН-D-СТАТУСА:

ПРИЧИНЫ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЧЕНИЕ, МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Существует необходимость улучшения статуса витамина D. Витамин D не только влияет на процессы формирования костно-мышечной системы, но и активно участвует во многих внекостных эффектах холекальциферола. Современные публикации указывают на ряд положительных эффектов витамина D для людей всех возрастов. Современный препарат витамина D3 – Детримакс – рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище (таблетированная форма, содержащая 1000 МЕ витамина D3 (холекальциферола)) и соответствует наиболее частой суточной потребности в витамине D3. Профилактика дефицита витамина D должна быть приоритетным направлением деятельности в политике здравоохранения.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D.

N.A. BURALKINA, MD, E.E. ARUTYUNOVA, G.A. VLASOVA

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

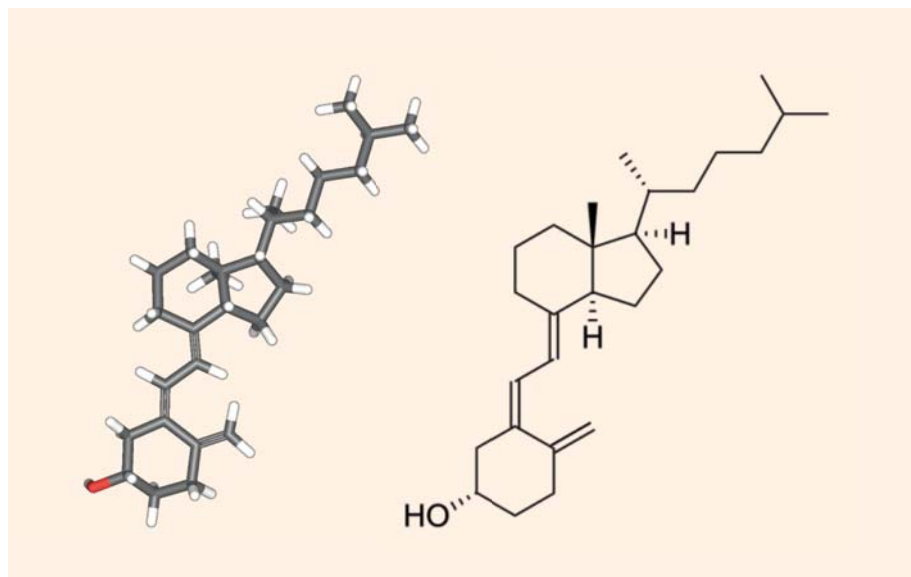
GLOBAL VITAMIN D STATUS PROBLEMS: CAUSES, PATHOGENETIC MECHANISMS, TREATMENT, PREVENTION MEASURES

There is a need to improve the status of vitamin D. Vitamin D not only affects the processes of formation of the musculoskeletal system, but also actively participates in many extra-osseous effects of cholecalciferol. Modern publications point to a number of positive effects of vitamin D for people of all ages. The modern vitamin D3 preparation Detrimax is recommended as an active food additive (tablet form containing 1000 IU of vitamin D3 (cholecalciferol)) and corresponds to the most frequent daily requirement for vitamin D3. Prophylaxis of vitamin D deficiency should be a priority in health policy.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency.

В начале 30-х годов прошлого столетия А. Виндаусом был открыт витамин D – это был четвертый по счету витамин, его назвали четвертой буквой латинского алфавита (D). Известны 2 формы витамина – эргокальциферол (витамин D2, который был открыт первым) и холекальциферол (витамин D3) (рис. 1).

Рисунок 1. Холекальциферол (Cholecalciferolum)



Главной функцией как холекальциферола, так и эргокальциферола является обеспечение всасывания кальция и фосфора из продуктов питания в тонком кишечнике (преимущественно в двенадцатиперстной кишке). Известно, что значение витамина D для организма человека заключается не только в его влиянии на процессы формирования костной системы, но и во многих внекостных эффектах холекальциферола. Витамин D является стероидным гормоном, необходимым для поддержания гормонального гомеостаза, и является компонентом для широкого спектра физиологических процессов и оптимального состояния здоровья человека [1, 2].

Кальциферол растворим в жирах. Жиры также необходимы для адекватного всасывания этого витамина в кишечнике. Витамин D имеет свойство накапливаться в жировой ткани, и запасы, накопленные в течение лета, могут постепенно расходоваться в зимние месяцы.

Витамин D2 абсорбируется преимущественно из обогащенных пищевых продуктов. Уровень витамина D3 зависит от его посту-

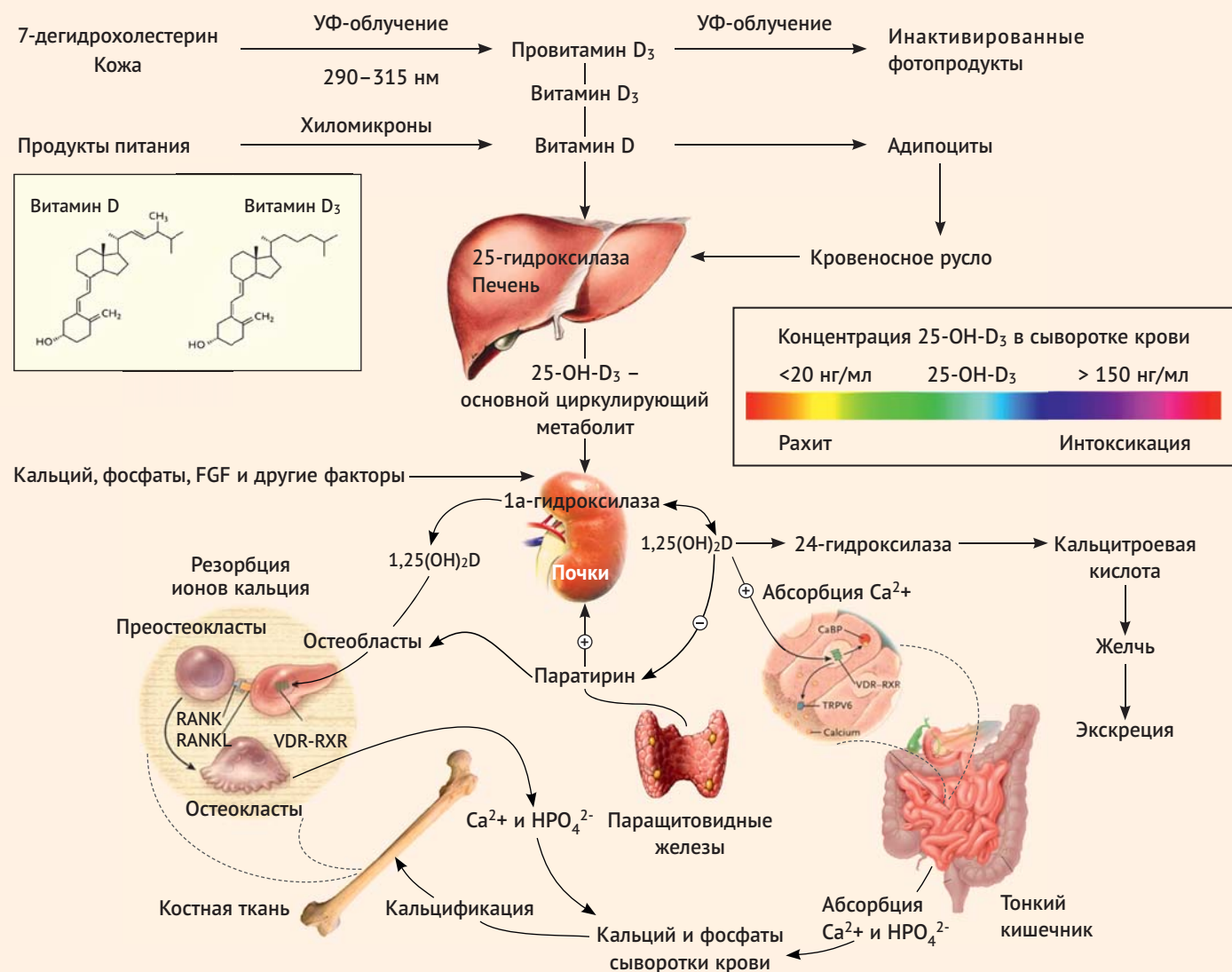
пления с пищей, а также от процессов его биосинтеза в эпидермисе. Большая часть витамина D в организме человека вырабатывается в дермальном слое кожи из предшественника – провитамина D₃ (7-дегидрохолестерин) под воздействием солнечных лучей, в частности коротковолнового ультрафиолетового излучения спектра В. Около 95% витамина D₃ синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения [3, 4].

Особенности транспорта витамина D из кожи в кровь изучены недостаточно. Известно, что в крови витамин D₃ и витамин D₂ в комплексе с хиломикронами транспортируются по лимфатическим сосудам в кровеносное русло. В сыворотке крови комплексируется со специфическим белком (витамин-D-связывающим протеином – DBP), который представляет собой α-глобулин, вырабатываемый в печени, а его сродство к витамину D оказалось меньше, чем к его метаболитам. К примеру, витамин D₃ мог бы избирательно извлекаться из кожи этим

белком. Поскольку витамин D₃ образуется в самых глубоких слоях эпидермиса, дистанция, отделяющая его от кровотока, весьма мала. Однако простая диффузия этой гидрофобной молекулы в кровь маловероятна. Не исключено участие эпидермальных липопротеинов в транспорте витамина D₃ [5, 6].

Витамин D в обеих формах является провитамином. Для активации витамин D подвергается гидроксилированию в печени с образованием 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D₃, кальцидиол), затем под воздействием 1-α-гидроксилазы почечных канальцев или плаценты у беременных – в активную форму витамина D-1,25-дигидрокси-холекальциферол (1,25(OH)₂D₃, кальцитриол или D-гормон) [7]. В разнообразных тканях витамин D оказывает свое действие путем связывания с рецептором витамина D (VDR), стероидом ядерного рецептора и внутриклеточного фактора транскрипции. Регуляция экспрессии VDR является одним из основных механизмов, посредством которых клетки-мишени

Рисунок 2. Эффекты витамина D



реагируют на кальцитриол так, что полиморфизмы этого рецептора изменяют обычный режим функционирования [8, 9]. В тканях матки, яичников, плаценты, гипофиза имеются рецепторы к витамину D. Витамин D подавляет ренин-ангиотензиновую систему и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, снижает уровень инсулина в крови, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, препятствует антикоагулянтной активности, тем самым предотвращает развитие артериальной гипертензии. Активная форма витамина D регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом (рис. 2) [10–12].

В течение последних лет было проведено более 5 тыс. эпидемиологических исследований по изучению статуса витамина D. Эти исследования доказали, что дефицит витамина D был широко распространен во всех возрастных группах, во всех географических широтах и имел место независимо от сезона

Оценка статуса витамина D и диагностические критерии: период полураспада 1,25 (ОН)₂-витамина D – несколько минут, более точная оценка состояния витамина D определяется с помощью измерений 25-гидроксиколекальциферола, который имеет период полураспада 2–3 недели [13]. Наиболее полезным и универсальным лабораторным показателем считается концентрация 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови, который показывает статус витамина D. Концентрация 25(ОН) D общего отражает поступление витамина D с обоих источников – кожи и через рот. Лучшим считается определение концентрации 25(ОН)D общего, за исключением недавно обнаруженного метаболита 3-эпи-25(ОН)D₃ [14, 15]. Минимальное значение, обеспечивающее оптимальное здоровье костей у большинства людей в популяции, составляет 20 нг/мл (50 нмоль/л).

Диагностически значимые пороги концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови, утвержденные в Центральной Европе, следующие: концентрации ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствуют дефициту витамина D, который требует медикаментозного лечения; концентрации от 20 нг/мл (50 нмоль/л) до 30 нг/мл (75 нмоль/л) соответствуют субоптимальному статусу витамина D, который говорит о необходимости умеренного увеличения суточной дозы витамина D; концентрации выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) до 50 нг/мл (125 нмоль/л) соответствуют адекватному статусу витамина D; схемы и дозы препаратов следует сохранить; концентрации выше 50 нг/мл (125 нмоль/л) до 100 нг/мл (250 нмоль/л) указывают на повышенное поступление витамина D; доза препаратов может быть сохранена для более низких концентраций этого диапазона или умеренно снижена при более высоких концентрациях; концентрации

выше 100 нг/мл (250 нмоль/л) представляют риск для общего состояния здоровья и необходимо сокращение/прекращение приема витамина D до достижения целевой концентрации 25(ОН) D; концентрации выше 200 нг/мл (500 нмоль/л) считаются токсичными и требуют прекращения приема препаратов витамина D до получения целевой концентрации 25 (ОН)D. Таким людям может быть необходимо специальное медицинское вмешательство для коррекции токсических эффектов.

Известно, что 1 млрд человек во всем мире имеет дефицит витамина D или его недостаточность. Дефицит и недостаточность витамина D в настоящее время рассматривается как глобальная проблема не только из-за распространенности, но и в связи с участием витамина D в регуляции экспрессии генов, ассоциированных с многочисленными физиологическими процессами в организме человека. В течение последних лет было проведено более 5 тыс. эпидемиологических исследований по изучению статуса витамина D. Эти исследования доказали, что дефицит витамина D был широко распространен во всех возрастных группах, во всех географических широтах и имел место независимо от сезона [16, 17]. Установлена четкая взаимосвязь между обеспеченностью организма витамином D и развитием рахита у детей раннего возраста, нарушением минеральной плотности костной ткани у подростков и взрослых. Многие факторы влияют на статус витамина D. Самой частой причиной недостаточности или дефицита витамина D является его недостаточное поступление в организм [18–21]. В Северной Америке и Западной Европе лишь небольшое количество витамина поступает вместе с пищей (например, из рыбы) [22, 23]. Гиповитаминоз D более выражен зимой во всех возрастных группах жителей Азии, Европы, Латинской Америки, Ближнего Востока, Северной Америки [24]. Причинами дефицита витамина D у большей части российского населения являются как недостаточное его потребление с пищей, так и его низкий уровень синтеза в коже вследствие географического расположения территории РФ (низкая инсоляция) [25].

В летние месяцы ультрафиолетовое поглощение блокируют искусственные солнцезащитные кремы, крем для загара с SPF-30 уменьшает синтез витамина D на 95%. Несмотря на достаточное количество солнечного света даже в странах с высокой инсоляцией в году, например на Ближнем Востоке и в африканских странах, там тоже имеется дефицит витамина D [26]. Основной причиной дефицита витамина D является уменьшение его синтеза в коже из-за недостаточного ультрафиолетового облучения (анактиноз), поскольку очень мало пищевых продуктов содержат витамин D. Эффективность его синтеза кожей зависит в основном от двух факторов: степени пигментации кожи и возраста [27]. У темнокожих детей меланин выполняет функцию естественного солнцезащитного крема, поэтому у них значительно чаще развивается дефицит витамина D. Низкий уровень витамина отмечен у детей-инвалидов, длительное время пребывающих в закрытом помещении [28]. Дефицит витамина D при недостаточной его

абсорбции наблюдается при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, холестатических состояниях. Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира. Именно поэтому растет интерес к количественной оценке и пониманию механизмов обмена витамина D в организме человека [29].

Современные публикации указывают на ряд положительных эффектов витамина D для людей всех возрастов. До недавнего времени дефицит витамина D был связан главным образом с риском развития рахита, деминерализацией костной структуры [30]. В исследованиях последних лет отмечено, что снижение концентрации витамина D – потенциальный значимый фактор риска для таких заболеваний, как рак, сердечно-сосудистые заболевания [31–33], сахарный диабет [34–36], артериальная гипертензия [37–39], аутоиммунные заболевания [40–42], нарушения обмена веществ [43, 44], инфекционные заболевания, вызванные снижением иммунитета [45], и некоторые психоневрологические расстройства [46]. Дефицит витамина D увеличивает частоту преждевременных родов, снижение веса при рождении и гипертонической болезни во время беременности [47–52]. Авторы полагают, что эти состояния могут возникать в результате недостаточного влияния витамина D на иммуносупрессию или плацентарное развитие у пациенток с дефицитом витамина D [53].

У здоровых женщин, проходящих ЭКО и перенос эмбрионов, обнаружена связь повышенного уровня эстрадиола во время гонадотропин-индуцированной стимуляции яичников и увеличения в сыворотке крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($r = 0,787, p < 0,001$). Исследования показали более значительную частоту беременности и имплантации при высоком уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ в фолликулярной жидкости у 84 бесплодных женщин, проходящих ЭКО, и предложили использовать уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в фолликулярной жидкости в качестве независимого предиктора успеха ЭКО-цикла [54]. Недавнее ретроспективное исследование показало, что негативный эффект дефицита витамина D опосредуется через эндометрий, но корреляции уровня дефицита с характеристиками стимуляции яичников или маркерами качества эмбриона обнаружено не было [8]. Несколько когортных исследований попытались оценить значения уровней витамина D у пациенток с бесплодием [8–12]. Результаты этих исследований противоречивы: некоторые данные показывают, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением частоты наступления беременности [8, 10], другие не находят связи D-дефицита с конечными репродуктивными исходами [11, 12]. Следует сказать, что число пациентов, включенных в эти исследования, мало, и в протоколах не соблюдалась политика переноса одного эмбриона (осуществлялся перенос до 4 эмбрионов, что могло существенно повлиять на исходы).

Недавнее клиническое испытание оценило влияние дефицита витамина D на частоту беременностей среди женщин, подвергавшихся ЭКО/ИКСИ с переносом одного эмбриона на 5-й день (стадия бластоцисты). В этом хорошо спланированном исследовании, включившем 368 бесплодных женщин, было показано, что дефицит витамина D приводит к существенному снижению частоты наступления беременности. Данная зависимость сохранялась после коррекции возможных смещающих факторов.

Для женщин с эндометриозом яичников характерно снижение концентрации витамина D до значений, соответствующих критериям недостаточности ($23,98 \pm 6,82$ нг/мл), в том числе при выраженной тазовой боли до $19,26 \pm 6,01$ нг/мл, что соответствует критериям дефицита. Обнаружена достоверно умеренная обратная корреляция между интенсивностью тазовой боли, обусловленной эндометриозом яичников, и уровнем витамина D в крови ($-0,502$)

Необходимы новые исследования, которые смогут пролить свет на причины снижения частоты наступления беременности у женщин с дефицитом витамина D в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

До получения их результатов женщинам со сниженной фертильностью следует рекомендовать прием витамина D в дозе до 1 000 МЕ, а при установлении уровня витамина $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови ниже 30 нг/мл увеличивать суточную дозу пропорционально глубине дефицита [55]. Увеличение числа доказательств благоприятного воздействия витамина D побудило к разработке общенациональных рекомендаций по профилактике дефицита витамина D в Польше (2009), Венгрии (2012) и Германии – Австрии – Швейцарии (2012) [56–58].

Существует мнение, что дефицит витамина D объясняет тяжесть течения эндометриоза [59]. Итальянские ученые впервые предположили, что количество витамина D может влиять на развитие эндометриоза, модулируя пролиферативную активность эндометриальных клеток в брюшной полости [60]. У участниц с уровнями витамина D, превышающими 28,2 нг/мл, наблюдали существенное увеличение риска эндометриоза в отличие от такового в группе условно здоровых женщин. Несмотря на полученные данные, исследователи подвергают сомнению ценность использования $25\text{-гидроксивитамина-D}_3$ в качестве маркера эндометриоза, отмечая, что значение 28,2 нг/мл имело недостаточную диагностическую чувствительность и специфичность. В другом исследовании были получены обратные результаты, свидетельствующие об увеличении риска эндометриоза у женщин с низким уровнем витамина D [61, 62]. Кроме того, женщины, страдающие

эндометриозом, имеют более высокий уровень 25-гидроксивитамина-D3 и более высокую экспрессию к рецепторам витамина D в эндометрии по сравнению с контрольной группой, при этом установлено повышение продукции витамин-D-связывающего белка в сыворотке и тканях брюшины. Именно он имеет прямое отношение к стимуляции макрофагальной активности. Это открытие может объяснить влияние витамина D на локальную активность иммунных клеток и цитокинов, поддерживающих эндометриоз, и недостаточную стимуляцию макрофагов [63].

Терапия препаратами витамина D у пациенток с эндометриозом может позволить снизить дозу НПВС или совсем отказаться от этой группы лекарственных веществ, что, несомненно, является неоспоримым преимуществом в лечении этого сложного заболевания

Российские авторы отметили, что для женщин с эндометриозом яичников характерно снижение концентрации витамина D до значений, соответствующих критериям недостаточности ($23,98 \pm 6,82$ нг/мл), в том числе при выраженной тазовой боли до $19,26 \pm 6,01$ нг/мл, что соответствует критериям дефицита. Обнаружена достоверно умеренная обратная корреляция между интенсивностью тазовой боли, обусловленной эндометриозом яичников, и уровнем витамина D в крови ($-0,502$) [64].

Другими авторами проводилось исследование по изучению экспрессии CD44 (ген-мишень на пути Wnt/ β -катенина) в эндометрии у женщин с эндометриозом и изучению влияния витамина D на его экспрессию. Пациенты с эндометриозом делились на две группы: одна группа лечилась по рутинному протоколу, а другая группа, наряду с рутинным протоколом, принимала 50 000 МЕ витамина D в неделю в течение 12–14 недель. Образцы крови, жидкости эндометрия и ткани эндометрия были получены из контрольной группы и групп эндометриоза до и после оперативного вмешательства. Концентрация растворимого CD44 в сыворотке крови и жидкости эндометрия у больных эндометриозом была выше, чем у здоровых женщин. Авторы пришли к выводу, что витамин D может контролировать и изменять этот процесс. Ученые предлагают продолжать исследования в данном направлении [65].

Итальянская группа авторов сравнивали уровни 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке крови у женщин с эндометриозом (пациентки с эндометриозом ($n = 127$) и с глубоким инфильтративным эндометриозом ($n = 90$)) и без него ($n = 217$). Авторы не получили различий в сравниваемых группах [66].

Интересен факт связи возникновения остеопороза и изменений обмена костной ткани у женщин с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом. В связи

с этим обоснованно привлекают внимание работы, посвященные роли витамина D в патогенезе эндометриоза. Это заболевание, безусловно, ассоциировано с нарушением функций эндокринной и иммунной систем, а также с выраженной воспалительной реакцией. Дефицит витамина D, например, сопровождается почечную или печеночную недостаточность, синдромы мальабсорбции и мальдигестии, ожирение, и это может сосуществовать с разным лечением (например, с приемом противосудорожных, глюкокортикоидов, кетоконазола). Нелеченый дефицит витамина D может значительно снизить эффективность базисной терапии или изменить развитие болезни [63].

Дисменорея при эндометриозе является патогномичным симптомокомплексом и очень часто требует приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) вследствие выраженного болевого синдрома. Проведенное в 2012 г. исследование эффективности витамина D у пациенток с первичной дисменореей в отношении болевого синдрома показало статистически достоверное снижение выраженности боли после приема однократной дозы витамина D 300 000 МЕ в виде холекальциферола ($p < 0,001$). Таким образом, терапия препаратами витамина D у пациенток с эндометриозом может позволить снизить дозу НПВС или совсем отказаться от этой группы лекарственных веществ, что, несомненно, является неоспоримым преимуществом в лечении этого сложного заболевания [67, 68].

Интересен факт связи возникновения остеопороза и изменений обмена костной ткани у женщин с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом. В связи с этим обоснованно привлекают внимание работы, посвященные роли витамина D в патогенезе эндометриоза. Это заболевание, безусловно, ассоциировано с нарушением функций эндокринной и иммунной систем, а также с выраженной воспалительной реакцией

Показания для определения витамина D: Существуют различные клинические обстоятельства и состояния с участием всех возрастных групп, в которых оправданно измерение уровня 25(OH)D. Мы рекомендуем определение 25(OH)D: пациентам с рахитом, остеомалацией, с болями опорно-двигательного аппарата, склонностью к падениям, с идиопатическим и вторичным остеопорозом, включая пациентов с остеопоротическими переломами и низкоэнергетическими переломами в анамнезе разного происхождения; пациентам с нарушениями кальций-фосфорного обмена; пациентам с гиперпаратиреозом; пациентам с длительной глюкокортикоидной терапией при дозе преднизона 7 мг в день и выше; пациентам, принимающим противосудорожные

препараты; пациентам, принимающим кетоконазол; пациентам, принимающим препараты против СПИДа (антиретровирусную терапию); пациентам с синдромом мальабсорбции (целиакия, болезнь Крона, перенесших желудочно-кишечное шунтирование, кистозный фиброз, воспалительные заболевания кишечника); пациентам, которые находятся на длительной диете при лечении аллергии на коровье молоко, с непереносимостью лактозы/гиполактазией, находящимся полностью на энтеральном питании; с расстройствами пищевого поведения; пациентам с хронической болезнью почек стадии 3–5 и реципиентов почечных трансплантатов; пациентам с печеночной недостаточностью и/или холестазом; пациентам с гранулематозными заболеваниями (туберкулез, саркоидоз); пациентам с разными типами рака; пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно гипертензией; пациентам с некоторыми хроническими аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, псориаз, ревматоидный артрит, дерматомиозит, СКВ); пациентам, поступившим в больницу с некоторыми инфекционными заболеваниями

(гепатит С, рецидивирующие острые инфекции нижних дыхательных путей) и хроническими аллергическими заболеваниями, такими как атопический дерматит или атопическая астма [69].

Таким образом, большое число фактов свидетельствует о том, что аномальные уровни витамина D и нарушения его сигнальных путей могут играть ключевую роль в развитии акушерских и гинекологических заболеваний. Недостаточность или дефицит витамина D, нарушение его метаболизма, аномалии VDR существенно влияют на репродуктивную систему.

На рынке представлен современный препарат витамина D3 (ДЕТРИМАКС). Детримакс рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище по ½ таблетке в сутки во время еды. Таблетированная форма, содержащая 1000 МЕ витамина D3 (холекальциферола), соответствует наиболее частой суточной потребности в витамине D3.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинченко С.Ю. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. Пробл. Репродукции, 2016, 4: 28–36. / Kalinchenko S. Yu. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin. Probl. Reproduktsii, 2016, 4: 28–36. (in Russian).
2. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: 2005, 152 с.
3. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. Biol Res Nurs, 2007, 9(2): 117–129.
4. Holick MF. Medical progress: D vitamin deficiency. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266–281.
5. Bouillon R, Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanism. J Cell Biochem, 2003, 88: 332.
6. Garner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. McGrawHill Medical. 2007. P. 696.
7. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr, 2005, 135(2): 317–322.
8. Lanham-New SA, Buttriss JL, Miles LM, et al. Proceedings of the rank forum on vitamin D. British Journal of Nutrition, 2011, 105(1): 144–156.
9. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby A-L. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. Molecular Nutrition and Food Research, 2010, 54(8): 1092–1102.
10. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: nested case-control study. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(2): 164–168.
11. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(6): 551–554.
12. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF et al. Vitamin D and regulation of placental inflammation. J Immunol, 2011, 186(10): 5968–5974.
13. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 103(3–5): 631–634.
14. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS et al. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 3055–3061.
15. Lensmeyer G, Poquette M, Wiebe D et al. The C-3 epimer of 25-hydroxyvitamin D3 is present in adult serum. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97: 163–168.
16. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. Ann Epi, 2009, 19: 468–483.
17. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. Am J Clin Nutr, 2008, 88: 558–642.
18. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гунин А.Г., Тришина Е.Н. Дефицит витамина D во время беременности и грудного вскармливания. Современные проблемы науки и образования, 2015, 4.
19. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JMW. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. British Journal of Nutrition, 2009, 102, N.6-P 876–881.
20. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population – An interventional study. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002, 109(8): 905–908.
21. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008, 3(5): 1535–1541.
22. Alpert PT, Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. Biol Res Nurs, 2007, 9(2): 117–129.
23. Holick MF. Medical progress: D vitamin deficiency. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266–281.
24. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Укр. ревматол. журн., 2009, 3(37): 63–69.
25. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. Вопросы питания, 2017, 86(2): 47–62.
26. Alshishtwy MM. To be or not to be exposed to direct sunlight: vitamin D deficiency in Oman. SQU Med J, 2011, 11: 196–200.
27. Mason RS, Reichrath J. Sunlight Vitamin D and Skin Cancer. Anticancer Agents Med Chem, 2013, 13: 83–97.
28. Madhusmita Misra, Motil KJ, Drezner MK, Hoppin AG. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. Available at: <http://www/uptodate.com>. Accessed Apr 11, 2015.
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med, 2007, 357: 266–281.
30. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest, 2006, 116: 2062–2072.

31. Garland CF, French CB, Baggerly LL et al. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res*, 2011, 31: 617–622.
32. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann Epi*, 2009, 19: 468–483.
33. Grant WB. Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. *J Photochem Photobiol B: Biol*, 2010, 101: 130–136.
34. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65: 1005–1015.
35. Khan H, Kunutsor S, Franco OH et al. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*, 2012, 30: 1–9.
36. Pittas AG, Nelson J, Mitri J et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 2012, 35: 565–573.
37. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*, 2007, 20: 713–719.
38. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*, 2010, 152: 307–314.
39. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a metaanalysis. *J Hypertens*, 2011, 29: 636–645.
40. Littorin B, Blom P, Schölin A et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*, 2006, 49: 2847–2852.
41. Raghuwanshi A, Joshi SS, Christakos S. Vitamin D and multiple sclerosis. *J Cell Biochem*, 2008, 105: 338–343.
42. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*, 2006, 118: 1950–1961.
43. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*, 2008, 57: 298–305.
44. Boucher BJ. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? *Dermatoendocrinol*, 2012, 4: 212–224.
45. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest (Suppl.)*, 2012, 243: 92–102.
46. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1135–1141.
47. Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *J Gynecol Obstet Invest*, 1981, 12(3): 155–161.
48. Diaz L, Noyola-Martinez N, Barrera D, Hernández G, Avila E, Halhali A et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol*, 2009, 81(1): 17–24.
49. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A, Guney O, Koklu E. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(5): 548–551.
50. August P, Marcaccio B, Gertner JM, Druzin ML, Resnick LM, Laragh JH. Abnormal 1, 25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(4): 1295–1299.
51. Frolich A, Rudnicki M, Storm T, Rasmussen N, Hegedus L. Impaired 1, 25-dihydroxyvitamin D production in pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992, 47(1): 25–29.
52. Haugen M, Brantsaeter AL, Trostad L, Alexander J, Roth C, Magnus P et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 2009, 20(5): 720–726.
53. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, 311(5768): 1770–1773.
54. Ozkan S, Jindal S, Greenfield K et al. Replete vitamin B stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2010, 94(4): 1314–1319.
55. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod*, 2014, 29(9): 2032–2040.
56. Charzewska J, Chlebna-Sokol D, Chybicka A et al. Prophylaxis of vitamin D deficiency-Polish recommendation 2009. *Endokrynol Pol*, 2010, 61: 228–232.
57. Takacs I, Benko I, Toldy E et al. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. *Orv Hetil*, 2012, 153(Suppl.): 5–26.
58. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012, 60: 214–246.
59. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практ. медицина*, 2013, 7(76): 42–7. / Mal'tseva L.I., Vasil'eva E. N. Novye podkhody k otsenke roli vitamina D v reproduktivnom zdorov'e zhenshchiny. *Prakt. Meditsina*, 2013, 7(76): 42–7 (in Russian).
60. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(5): 420–30.
61. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): 1137–45.
62. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in non-obese diabetic mice. *Endocrinology*, 2014, 146(4): 1956–64.
63. Lasco A, Catalano A, Benvenaga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med*, 2012, 172(4): 366–7.
64. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токаева Э.С., Барсегян Л.К., Шкрели И., Маранов Д.И., Сименел Е.С., Белов Д.А., Нижник А.Н. Витамин D3 (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников. *Трудный пациент*, 2018, 4(16): 34–39.
65. Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, Seyedrezazadeh E, Aftabi Y, Abdolalizadeh J, Khodarahmian M, Khanlarkhani N, Sobhani A. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018 Apr, 178: 150–158. doi: 0.1016/j.jsbmb.2017.12.001. Epub 2017 Dec 9.
66. Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, Drudi D, Roncella E, Vercellini P. 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels and Endometriosis: Results of a Case-Control Study. *Reprod Sci*, 2018 Jan 1: 1933719118766259. doi: 10.1177/1933719118766259.
67. Lasco A, Catalano A, Benvenaga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med*, 2012, 172(4): 366–367.
68. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков И.А., Мсхалая Г.Ж., Саблин К.С., Дымова А.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*, 2016, 4: 28–36.
69. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2014, 2: 110–115.

DETRIMAX[®]

VITAMIN D₃



ИСТОЧНИК ВИТАМИНА D ДЛЯ
УЛУЧШЕНИЯ ИММУННОЙ
ФУНКЦИИ И ЗДОРОВОГО
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
ОТВЕТА

1000 МЕ
1 ТАБЛЕТКА



ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ¹:

1. Укреплению костно-мышечной системы.
2. Поддержанию нормальной репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин.
3. Поддержанию здоровой иммунной функции
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы.
5. Повышению энергетического потенциала организма.

ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ НОРМАЛЬНОГО УРОВНЯ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ

1000 МЕ
ВИТАМИНА D

— ОБЩЕПРИЗНАННАЯ БЕЗОПАСНАЯ
СУТОЧНАЯ ДОЗА, НЕ ТРЕБУЮЩАЯ
КОНТРОЛЯ АНАЛИЗА КРОВИ²

1. Приложение 3 к Сертификату соответствия № AA01.01.US.Ф.000001.01.18 от 9 января 2018 г.

2. Рекомендации российской ассоциации по остеопорозу, 2016 г.

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА:

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Воспалительные заболевания женских половых органов являются актуальной проблемой акушерства и гинекологии, так как, несмотря на совершенствование методов лечения, тенденции к снижению числа случаев данных заболеваний не прослеживаются, а неадекватная оценка тяжести течения инфекционного процесса и неправильно подобранная схема терапии приводят к их рецидивирующему хроническому течению.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, антибактериальная терапия, инфекции, передающиеся половым путем, макролиды.

V.L. TYUTYUNNIK, A.A. VERESOVA, E.A. SIROTKINA, N.E. KAN

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Pelvic inflammatory disease: basic principles of therapy

Inflammatory diseases of the female genitals are an actual problem of obstetrics and gynaecology, as there is no tendency towards decline in the prevalence of these diseases despite improvements in treatment methods. An inadequate assessment of the severity of the infection process and an incorrectly chosen therapy scheme leads to the recurring chronic course.

Keywords: Pelvic inflammatory diseases, antibacterial therapy, sexually transmitted infections, macrolides.

Ведущей медицинской и социальной проблемой являются воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, широко распространенные в структуре инфекционной патологии человека и приводящие к нарушению генеративной функции. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) служат самой частой причиной хронических тазовых болей, бесплодия, внематочной беременности, осложненного течения беременности, в том числе ее невынашивания, развития плацентарной недостаточности, задержки развития плода, внутриутробной инфекции и др. [1–3].

В структуре гинекологических заболеваний воспалительные процессы репродуктивного тракта занимают ведущее место, женщины с ВЗОМТ составляют до 65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% – госпитализированных. Они выявляются у одной пациентки из 60 в возрасте до 45 лет при осмотре врачом общей практики. ВЗОМТ относятся к числу наиболее широко распространенных патологий в современном мире. Этим термином объединяют целый спектр воспалительных заболеваний женского репродуктивного тракта. При этом ВЗОМТ могут быть представлены как эндометритом, сальпингитом, оофоритом, пельвиоперитонитом, так и различными сочетаниями данных нозологических форм [1, 3, 4].

Риск развития воспалительных заболеваний гениталий напрямую зависит от сексуальной активности и частоты смены партнеров, возраста женщины и способа контрацепции, проведения инвазивных гинекологических вмешательств. Пик заболеваемости данной патологией наблюдается у молодых женщин [2, 5].

ВЗОМТ являются следствием восходящего инфицирования из нижних половых путей, чаще всего инфекции эндоцервикса. При этом инфекционный процесс через цервикальный канал распространяется в полость матки, маточные трубы, брюшину и органы брюшной полости, данный путь инфицирования возможен при проведении различных медицинских инвазивных процедур (в том числе инструментальное прерывание беременности, выскабливание стенок полости матки, введение внутриматочной спирали и гистеросальпингография). Также распространение инфекции может протекать лимфогенным, гематогенным и контактным путями [1, 2, 6]. Наиболее вероятными этиологическими факторами воспалительных процессов малого таза являются возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), такие как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, чаще всего их выявляют при воспалительных заболеваниях верхних отделов половых органов, особенно в маточных трубах, перивариальной брюшине. Вызывать ВЗОМТ способны *Trichomonas vaginalis* и микоплазменная инфекция. Кроме того, причиной воспаления могут быть ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (*Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*), аэробной грамотрицательной (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*) и реже грамположительной (*Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) микробной флоры [2, 7, 8].

Хламидийная инфекция является одним из основных этиологических агентов, особенно у подростков и жен-

щин молодого возраста, вызывающих воспалительные заболевания женских половых органов, хроническое течение которых оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье и вызывает такие осложнения, как бесплодие, эктопическая беременность, невынашивание беременности, преждевременные роды, инфекции новорожденных, заболевания шейки матки и др. [9, 10]. Широкое распространение урогенитальной хламидийной инфекции и ВЗОМТ, их серьезные последствия для здоровья матери и ребенка диктуют необходимость активного выявления и лечения больных женщин и их половых партнеров. С целью предотвращения отдаленных последствий ВЗОМТ терапию следует начинать как можно раньше [10, 11].

Следующим представителем микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания половых органов (по частоте их выявления), являются мико- и уреоплазмы. Человек является естественным хозяином как минимум 11 видов микоплазм, из них три вида (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) способны вызывать воспалительные заболевания урогенитального тракта. Работы зарубежных и отечественных авторов показали положительную связь колонизации *M. genitalium* нижних отделов половых путей у женщин с воспалительными заболеваниями малого таза и бесплодием, что является убедительным аргументом в пользу развития восходящего инфицирования данным микроорганизмом [7, 12, 13]. При этом диагностика микоплазменной инфекции может быть проведена лишь методом амплификации нуклеиновых кислот в связи с неудовлетворительным ростом бактерий в культуре. Как известно, обязательному лечению подлежит урогенитальная микоплазменная инфекция, вызванная *M. genitalium*, а также наличие *M. genitalium* у полового партнера и невозможность проведения тестов на *M. genitalium* у больных с симптомами воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта. Лечение при обнаружении таких видов микоплазм, как *M. hominis*, *M. fermentans*, *U. urealyticum*, назначается только при клинических проявлениях инфекционно-воспалительных процессов гениталий, при которых доказана этиологическая значимость данных видов микоплазм, а также перед оперативными или инвазивными манипуляциями [1, 7]. С целью этиотропной терапии заболеваний, ассоциированных с генитальными микоплазмами, используют следующие группы антибактериальных препаратов: тетрациклины (доксциклин), макролиды, в том числе азалиды, фторхинолоны. Необходимо сказать, что все микоплазмы резистентны к цефалоспорином, пенициллинам, рифампицину и налидиксовой кислоте, однако зарубежными и отечественными авторами показана стабильная высокая эффективность макролидов [5, 13–15].

Таким образом, развитие ВЗОМТ ассоциируется с молодым возрастом, наличием нескольких половых партнеров, ИППП в анамнезе (у пациентки или ее полового партнера), прерыванием беременности, введением внутриматочного средства.

В настоящее время острое начало воспалительного процесса наблюдается крайне редко, в основном преоб-

ладает постепенное развитие симптомов заболевания, чаще всего без выраженных клинических проявлений [2, 4]. В основе успешного излечения ВЗОМТ лежат своевременная диагностика и ранняя антибактериальная терапия. Однако большая часть данных инфекций протекает бессимптомно, что не мотивирует пациенток обращаться за медицинской помощью и затрудняет их выявление медицинскими специалистами [1]. В исследованиях было показано, что чем раньше поставлен диагноз и начата адекватная антибактериальная терапия, тем реже развиваются осложнения. Учитывая возможность развития серьезных потенциальных осложнений, Центр по контролю заболеваемости США (CDC) [16] рекомендует использовать минимальные критерии диагностики ВЗОМТ на амбулаторном приеме: болезненность при пальпации в нижней части живота, в области придатков и болезненные тракции шейки матки. Они обеспечивают возможность ранней постановки диагноза и начала амбулаторного лечения, не дожидаясь развития тяжелых проявлений, грозящих женщине потерей репродуктивного здоровья и необходимостью госпитализации. Дополнительными критериями диагностики ВЗОМТ являются: лихорадка более 38 °С, патологические выделения из половых путей, лейкоцитоз, изменения лейкоцитарной формулы, повышение С-реактивного белка, а также лабораторное подтверждение инфекции, вызванной гонококками, трихомонадами, хламидиями.

Развитие ВЗОМТ ассоциируется с молодым возрастом, наличием нескольких половых партнеров, ИППП в анамнезе (у пациентки или ее полового партнера), прерыванием беременности, введением внутриматочного средства

Большинство больных ВЗОМТ могут лечиться в амбулаторных условиях, так как в 60% случаев наблюдается субклиническое течение заболевания, в 36% – легкое или среднетяжелое и лишь в 4% – тяжелое [1]. Основаниями для госпитализации женщин с ВЗОМТ являются [2]:

- невозможность исключения патологии, требующей неотложного хирургического вмешательства (например, острого аппендицита);
- беременность;
- отсутствие ответа на пероральную антимикробную терапию или неспособность больной выполнять или переносить амбулаторный пероральный режим лечения;
- тяжесть состояния, тошнота, рвота, высокая температура;
- tuboовариальный абсцесс или подозрение на него;
- иммунодефицит.

Согласно рекомендациям CDC, схемы лечения ВЗОМТ должны охватывать широкий спектр вероятных патогенов. В настоящее время показано, что терапия ВЗОМТ должна быть прямо направлена против ИППП, то есть схемы лечения должны обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных возбудителей, и прежде всего гонококков, хламидий и уреоплазм [5, 6, 11, 12]. При этом как американские [16], так и европейские [17] рекомендации по терапии воспалительных заболеваний органов

таза рутинно не рекомендуют использовать антибиотики, действующие на анаэробную флору, при лечении острых ВЗОМТ. Тем не менее из-за имеющихся доказательств того, что анаэробы обычно присутствуют у женщин со средней и тяжелой степенью воспалительных заболеваний половых путей, целесообразным все же является использование антибактериальных препаратов с расширенным спектром действия против анаэробов.

CDC рекомендует в качестве препаратов первой линии в лечении ВЗОМТ на амбулаторном этапе сочетание цефтриаксона 250 мг однократно (либо цефокситин 2 г) с доксициклином по 100 мг дважды в день в течение 10–14 дней совместно с метронидазолом по 500 мг дважды в день в течение 10–14 дней или без последнего [16]. Альтернативные схемы лечения ВЗОМТ весьма разнообразны и включают в себя сочетание амоксициллин/клавуланата и доксициклина, либо монотерапию азитромицином, или сочетание цефтриаксона с азитромицином и др. [6].

Главное требование к антибактериальным препаратам при лечении ВЗОМТ – это эффективность (не ниже 95%) и доступность, медленное развитие устойчивости и возможность снижения кратности приема. Этим критериям отвечают современные антибактериальные препараты из группы макролидов, и в частности джозамицин. Факторами успешного лечения выступают: немедленное его начало после установления этиологического фактора, защищенные половые контакты на весь период лечения, обследование и лечение половых партнеров. Оценка эффективности терапии должна проводиться у женщин в течение трех ближайших менструальных циклов [1, 4].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, основными группами антибиотиков, обладающих активностью в отношении *C. trachomatis* как наиболее частого возбудителя ВЗОМТ и проявляющих клиническую эффективность при соответствующих инфекциях, являются тетрациклины (доксициклин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин и джозамицин) и фторхинолоны (офлоксацин и моксифлоксацин) [1–3, 8, 17].

Из препаратов группы тетрациклинов предпочтение отдают доксициклину, однако значительная частота побочных эффектов и невозможность использования данного препарата тетрациклинов у больных с тяжелым поражением печени, беременных и кормящих женщин ограничивают его применение.

При лечении урогенитального хламидиоза препараты группы фторхинолонов обычно рассматриваются как лекарственные средства второго ряда. Фторхинолоны являются синтетическими антимикробными средствами с широким спектром антимикробного действия. Фармакокинетические свойства фторхинолонов (высокая степень проникновения в ткани и клетки организма, быстрое развитие бактерицидного эффекта, создание высоких концентраций в макрофагах, стимуляция фагоцитоза) позволяют использовать их для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией.

Среди препаратов группы макролидов вместо эритромицина, который длительное время являлся альтернатив-

ной доксициклину в лечении хламидийных инфекций, большинство авторов рекомендует использовать азитромицин, кларитромицин, рокситромицин или джозамицин, что связано с частым развитием нежелательных эффектов при приеме эритромицина со стороны желудочно-кишечного тракта (эпигастральные боли, тошнота, рвота, диарея), необходимостью многократного режима дозирования в сутки.

Стоит отметить, что азитромицин по сравнению с эритромицином обладает большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий, более стабилен в кислой среде желудка, что обеспечивает полноту его всасывания. Препарат отличается тканевонаправленной фармакокинетикой (концентрации в тканях превышают плазменные в 10–100 раз), хорошее проникновение внутрь клеток, что особенно важно при лечении хламидийной инфекции. Высокая терапевтическая концентрация этого антибиотика в тканях достигается после однократной дозы и сохраняется в очаге поражения не менее 5 суток. Препарат эффективен также в отношении гонококковой инфекции, что позволяет его применять при гонорейно-хламидийной инфекции и сочетании хламидиоза с ранними формами сифилиса. Обычно азитромицин переносится удовлетворительно, а благодаря однократному приему в сутки увеличивает приверженность пациентов к лечению.

Главное требование к антибактериальным препаратам при лечении ВЗОМТ – это эффективность (не ниже 95%) и доступность, медленное развитие устойчивости и возможность снижения кратности приема

Джозамицин – макролидный антибиотик, который выгодно отличается от своих предшественников. Препарат не влияет на метаболизм печеночных ферментов, так как не связывается с цитохромом P450, важным компонентом метаболических систем печени. Также не отмечено его влияния на не менее важный печеночный фермент – НАДФ-цитохром-C-редуктазу. Следовательно, не влияя на эти ферменты, джозамицин не оказывает действия на метаболизм других препаратов при одновременном приеме. Джозамицин обладает стабильностью в желудочном соке и быстро всасывается в кровоток. Препарат распределяется во внесосудистом пространстве, где благодаря липотропности создается высокая концентрация в клетках и тканях. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1 час после приема препарата, период полувыведения составляет около 2 часов, а равновесное состояние концентраций в крови и тканях достигается на 2–4-й день курсового лечения. Кроме того, данные по биодоступности препарата свидетельствуют о высоком уровне концентрации антибиотика внутри клеток, особенно в лейкоцитах, моноцитах и тканевых макрофагах, что является важным патогенетическим моментом и делает его высокоэффективным препаратом в отношении *C. trachomatis*.

Джозамицин является высокоэффективным препаратом в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов: кокков – *Staphylococcus spp.* (в том числе продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus spp.*; неспорообразующих бактерий – *Corynebacterium diphtheriae*; спорообразующих бактерий – *Bacillus anthracis*; грамотрицательных микроорганизмов: аэробных кокков – *Neisseria gonorrhoeae*; аэробных бактерий – *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*. Доказана высокая активность в отношении *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamidia spp.*

Различными исследованиями была показана высокая эффективность джозамицина при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов, вызванных уреаплазменной инфекцией и хламидиями [5, 11, 13–15].

Одним из преимуществ джозамицина является быстрое создание высокой концентрации препарата в клетках и тканях за счет его высокой липофильности. При пероральном применении концентрация джозамицина в лейкоцитах, моноцитах, фагоцитах, макрофагах и клетках эпителия приблизительно в 20 раз выше, чем в межклеточном пространстве. Поскольку хламидии являются исключительно внутриклеточными возбудителями, вышеуказанные свойства джозамицина делают его идеальным препаратом для лечения хламидийной инфекции [10].

Достаточно широкий спектр антимикробного действия антибиотика делает его эффективным при лечении смешанных инфекций, включающих анаэробные, к которым женщины особенно восприимчивы.

Особенностью джозамицина является то, что он проявляет высокую активность по отношению к внутриклеточным возбудителям инфекции – хламидиям, микоплазмам и уреаплазмам, которые сегодня являются основными причинами длительно протекающих воспалительных процессов, приводящих к различным осложнениям. Этот препарат отличается отсутствием вредного воздействия на организм человека, в том числе на организм беременной женщины и плода – джозамицин проникает через плаценту к плоду, но не оказывает на него отрицательного воздействия [9, 10, 15].

Сочетание повышенной эффективности, соблюдения схемы лечения, а также незначительного количества неблагоприятных эффектов по сравнению с другими макролидными антибиотиками часто делает джозамицин предпочтительным вариантом назначения для врачей при лечении ВЗОМТ, особенно при хламидийной этиологии.

Таким образом, существующие на настоящий момент результаты отечественных и зарубежных клинических исследований, а также рекомендации международных сообществ позволяют сделать вывод о том, что наиболее безопасным и высокоэффективным макролидом для использования в качестве терапии воспалительных заболеваний женских половых органов, вызванных *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamidia spp.*, является джозамицин.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. в 2 т. Т. 1. Акушерство, неонатология. Под общ. ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: «Литтерра», 2010, 784 с. /Rational pharmacotherapy in obstetrics, gynecology and neonatology: A guide for practicing physicians. 2nd ed., Rev. and add. in 2 volumes. V. 1. Obstetrics, neonatology. Under the general editorship of Serova VN, Sukhikh GT. Moscow: Litterra, 2010, 784 p.
2. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. *Гинекология*, 2011, 3(5): 23-26. Shurshalina AV. Pelvic inflammatory diseases: modern tactics of therapy. *Gynecologiya*, 2011, 3(5): 23-26.
3. Тихомиров А.Л. Значение адекватной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза для сохранения репродуктивного женского здоровья. *Трудный пациент*, 2010, 8(1-2): 9-12. Tikhomirov AL. The importance of adequate antibiotic therapy for pelvic inflammatory diseases to preserve reproductive health. *Tрудny Patsient*, 2010, 8(1-2): 9-12.
4. Haggerty CL, Ness RB. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Women's Health*, 2008, 4(4): 383-97.
5. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Пути повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза ассоциированных с микоплазменной инфекцией. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2011, 4: 102-106. /Perlamutrov YuN, Chernova NI. Ways to improve the effectiveness of therapy for pelvic inflammatory diseases associated with mycoplasma infection. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2011, 4: 102-106.
6. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG et al. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2007, 110(1): 53-60.
7. Прилепская В., Кисина В., Соколовский Е. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии. *Гинекология*, 2007, 9: 31-38. /Prilepskaya V, Kisina V, Sokolovsky E, et al. On the issue of the role of mycoplasmas in urogenital pathology. *Gynecologiya*, 2007, 9: 31-38.
8. Short VL, Totten PA, Ness RB et al. Clinical presentation of Mycoplasma genitalium infection versus Neisseria gonorrhoeae infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(1): 41-7.
9. Darville T. Recognition and treatment of chlamydial infections from birth to adolescence. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 764: 109-22.
10. Mishori R, McClaskey EL, Winklerprins VJ. Chlamydia trachomatis infections: screening, diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2012, 86(12): 1127-32.
11. Рафальский В.В., Довгань Е.В., Остроумова М.В. Подходы к рациональному выбору антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Гинекология*, 2010, 12(3): 6-11. /Rafalsky VV, Dovgan EV, Ostroumova MV. Approaches to the rational choice of antibacterial therapy for pelvic inflammatory diseases in women. *Gynecologiya*, 2010, 12(3): 6-11.
12. Sethi S, Singh G, Samanta P, Sharma M. Mycoplasma genitalium: an emerging sexually transmitted pathogen. *Indian J Med Res*, 2012, 136(6): 942-55.
13. Hunjak B, Sabol I, Vojnović G et al. Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum in women of reproductive age. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(2): 407-12.
14. Dhawan B, Malhotra N, Sreenivas V et al. Ureaplasma serovars & their antimicrobial susceptibility in patients of infertility & genital tract infections. *Indian J Med Res*, 2012, 136(6): 991-6.
15. Zhou Y, Xu XL, Wang CP et al. Detection and the antibiotic susceptibility analysis of mycoplasma and chlamydia in urogenital tract infections of 327 cases patients with tubal infertility. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2011, 25(3): 201-4.
16. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-12): 1-110.
17. Ross J, Judlin P, Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *International Journal of STD and AIDS*, 2007, 18(10): 662-66.

ВИТАМИН Д И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Поиск литературы о взаимосвязи между витамином Д и фертильностью у женщин проведен в Pubmed. Рецепторы витамина Д (РВД) и витамин-Д-связанные ферменты были найдены в репродуктивных органах мужчин и женщин. Предоставлены свидетельства, что витамин Д участвует в репродуктивном здоровье женщин, влияя на результаты искусственного оплодотворения и синдром поликистозных яичников (СПЯ). У женщин с СПЯ низкий уровень 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)Д) связан с ожирением, метаболическими и гормональными нарушениями, а потребление витамина Д может способствовать регуляции менструального цикла и метаболических нарушений. Более того, витамин Д может влиять на стероидогенез половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) у здоровых женщин, при этом высокий уровень 25(ОН)Д может быть у женщин с эндометриозом.

Ключевые слова: фертильность, рецептор витамина Д, синдром поликистозных яичников.

Ya.Z. ZAYDIEVA, MD, Prof., V.E. BALAN, MD, Prof.

The Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russia

Vitamin D and women's reproductive health (literature review).

Literature search the relationship between vitamin D and fertility in women performed in Pubmed. The vitamin D receptor (VDR) and vitamin D metabolizing enzymes are found in reproductive tissues of women. Moreover, we present evidence that vitamin D is involved in female reproduction including IVF outcome and polycystic ovary syndrome (PCOS). In PCOS women, low 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels are associated with obesity, metabolic, and endocrine disturbances and vitamin D supplementation might improve menstrual frequency and metabolic disturbances in those women. Moreover, vitamin D might influence steroidogenesis of sex hormones (estradiol and progesterone) in healthy women and high 25(OH)D levels might be associated with endometriosis.

Keywords: fertility, vitamin D receptor, polycystic ovary syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Появляется все больше свидетельств того, что витамин Д (25(ОН)Д) поддерживает кальциево-фосфорный гомеостаз и минерализацию костной ткани [1]. Гиповитаминоз витамина Д связан с повышенным риском развития рака [2], аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний [1–3], что говорит о важности достаточного количества витамина Д. Есть данные, что в дополнение к половым стероидным гормонам, классическим регуляторам репродуктивного здоровья витамин Д также принимает участие в репродуктивных процессах у женщин и мужчин.

Отсутствие беременности (бесплодие) – это многофакторное заболевание, которое встречается у 15% супружеских пар, и влечет за собой значительные медицинские, психосоциальные и экономические проблемы [4, 5]. Наиболее частой причиной бесплодия у женщин является синдром поликистозных яичников (СПЯ). Женщины с СПЯ часто имеют нарушения менструального цикла по типу задержек и ановуляцию, равно как ожирение и инсулино-резистентность. Популяционные исследования свидетельствуют, что у 30–40% пар причиной бесплодия является мужской фактор [6]. В этой связи следует отметить, что качество мужского семени снижается, что частично можно объяснить влиянием факторов окружающей среды [7].

Более того, у 20% молодых мужчин концентрация спермы ниже уровня рекомендаций ВОЗ, у 40% – концентрация спермы ниже уровня, который считается оптимальным для размножения [8]. Имеются данные, подтверждающие связь метаболизма андрогенов и витамина Д, а многие неблагоприятные аспекты старения мужчин объясняются не только снижением уровня тестостерона, но и недостатком витамина Д [9–11].

Основное внимание в рамках этого обзора уделяется изучению результатов исследований, касающихся витамина Д и фертильности, у женщин с эндокринными расстройствами, СПЯ и эндометриоза, а также результатам ЭКО. Учитывая относительно небольшое количество данных, полученных у людей, данный обзор включает и обсуждение животных моделей, у которых изучали роль витамина Д в размножении. Роль витамина Д во время беременности, в перинатальном периоде и лактации была ранее подробно освещена [12, 13].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА Д

Витамин Д – стероидный гормон. Предшественник витамина Д – 7-дегидрохолестерин – в норме является посредником метаболического пути холестерина и присутствует в коже [1]. Ультрафиолетовое излучение способствует превращению 7-дегидрохолестерина в прови-

тамин D_3 , который спонтанно изомеризуется в холекальциферол (витамин D_3) [1]. Витамин D_3 высвобождается в кровотоке и переносится витамин-Д-связывающим протеином (ВДСП). Около 80–90% витамина синтезируется в коже под действием солнечных лучей. Небольшая часть общего количества витамина Д также поступает из еды и/или добавок. Это могут быть растения или грибы, которые содержат эргокальциферол (витамин D_2) или жирная рыба/рыбий жир, содержащие витамин D_3 [1]. Витамин Д, поступающий из кожи или еды, перерабатывается в печени ферментом 25-гидроксилазой (кодируется *CYP2R1*) до 25(ОН)Д, и это используют для определения в крови уровня витамина Д: достаточный (25(ОН)Д > 30 нг/мл; нужно умножить на 2,496, чтобы преобразовать нг/мл в нмоль/л), недостаточный (25(ОН)Д = 20–29 нг/мл) и дефицит витамина Д (25(ОН)Д < 20 нг/мл) [1]. По данным Института Медицины (Institute of Medicine, 2011г.), рекомендуемый уровень 25(ОН)Д составляет не менее 50 нмоль/л (20 нг/мл) для поддержания прочности костей [14]. 25(ОН)Д превращается в почках с помощью фермента 1 α -гидроксилазы в свою активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D_3 (1,25(ОН) $_2D_3$). Фермент 1 α -гидроксилаза также присутствует во многих других тканях, где способствует местному преобразованию 25(ОН)Д в активный 1,25(ОН) $_2D_3$ [1]. Биологические эффекты витамина Д опосредованы рецептором витамина Д (РВД), который распределен в различных тканях, включая скелет и паращитовидные железы, а также репродуктивные органы [1, 15].

Витамин Д связывается с ядерным РВД, который затем гетеродимеризуется ретиноидным X- рецептором. Он, в свою очередь, связывается с витамин-Д-ответственным элементом в промоторе целевых генов [16]. РВД взаимодействует с другими факторами транскрипции, такими как белки коактиваторы и интеграторы транскрипции вроде кальций-связывающих протеинов [17]. Этот геномный сигнальный путь, ведущий к изменениям в транскрипции генов, занимает от нескольких часов до нескольких дней [18]. Другим сигнальным путем является взаимодействие с поверхностным рецептором клетки и вторичными мессенджерами, что способствует ускорению реагированию до нескольких секунд или минут [1, 18]. Катаболизм 1,25(ОН) $_2D_3$ и 25(ОН)Д до биологически неактивной кальцитриновой кислоты опосредован 24-гидроксилазой [1].

ЭКСПРЕССИЯ РВД В ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТКАНЯХ

Рецепторы витамина Д распределены в различных тканях. У женщин экспрессия мРНК РВД обнаружена в яичниках [19], в смешанных клетках яичников и в очищенной культуре гранулезных клеток, что указывает на его роль в стероидогенезе половых гормонов [20]. Аналогичным образом плацента беременной женщины экспрессирует *CYP27B1* (кодирует 1 α -гидроксилазу) и РВД [21, 22]. Кроме того, РВД обнаружены в гипофизе [23] и эндометрии у женщин [19]. Эндометрий отвечает за экстраренальный синтез активной формы витамина Д, что доказано исследованием Viganò *et al.* [24] при измерении

уровня 1,25(ОН) $_2D_3$ в надосадочной жидкости эндометриальных клеток, обработанных витамином Д. Авторы также показали, что активная форма гена 1 α -гидроксилазы экспрессируется в стромальных клетках эндометрия у женщин независимо от фазы цикла, но значительно повышается в ранний децидуальный период [24].

ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА Д В ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТКАНЯХ

Витамин Д играет важную биологическую роль в репродуктивном здоровье женщин. В ткани яичников женщин 1,25(ОН) $_2D_3$ повышает секрецию прогестерона на 13%, эстрадиола на 9% и эстрогена на 21% [20]. В клеточных культурах хорионкарциномы активность ароматазы P450 (катализатор биосинтеза эстрогенов) и ее экспрессия стимулируется кальцитриолом, а атипичный витамин-Д-ответственный элемент находится в *CYP19* (*CYP19A1*) промоторе, кодирующем ароматазу P450 [25]. 1,25(ОН) $_2D_3$ регулирует экспрессию хорионического гонадотропина человека и секрецию в человеческих синцитиотрофобластах [26], он также увеличивает продукцию плацентарных половых гормонов [27]. Кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценте [28], стимулирует экспрессию плацентарного лактогена [29] и регулирует экспрессию *HOXA10* в клетках стромы эндометрия человека [30]. Экспрессия *HOXA10* необходима для развития матки и играет важную роль в функционировании эндометрия, повышая восприимчивость к имплантации [31].

ВИТАМИН Д И ФЕРТИЛЬНОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИЯХ НА ЖИВОТНЫХ

Ниже приведены данные о влиянии витамина Д на репродуктивные результаты у животных [15, 32–36].

Говоря о важной роли витамина Д в метаболизме кальция, следует заметить, что исследования на животных установили роль кальция в активации и созревании ооцитов, что приводит к активации и прогрессированию роста фолликулярного аппарата яичников [37]. Результаты исследования *in vivo* показали, что 1,25(ОН) $_2D_3$ значительно увеличивает массу матки и вызывает децидуальную реакцию [38], указывая на физиологическую роль дифференцировки клеток эндометрия в децидуальные клетки, решающего этапа процесса имплантации бластоцисты. Однако очень высокие дозы 1,25(ОН) $_2D_3$ приводят к редукции желтого тела, снижению уровня прогестерона и изменениям эстрального цикла у крыс [39]. Самки крыс с отсутствием РВД и 1 α -гидроксилазы беременеют нечасто, имеют значительно меньшее количество жизнеспособных плодов *in utero*, более низкую массу тела, гипоплазию матки, нарушения фолликулогенеза, ановуляцию и отсутствие желтого тела [30, 40–44].

ВИТАМИН Д И ФЕРТИЛЬНОСТЬ У ЛЮДЕЙ

Изучена корреляция между сезонностью и количеством световых дней с фертильностью у людей. В то время

как почти все исследования сосредоточены на эффектах видимого света посредством ретино-гипоталамических связей или мелатонина, секретируемого в отсутствие видимого света, роль витамина Д едва ли признается. Однако некоторые исследования предполагают наличие связи витамина Д с фертильностью у людей.

Уровень 25(ОН)Д в сыворотке крови отражает сезонные колебания с высокими уровнями в летнее и осеннее время и низкими – зимой и весной. В северных странах, где существует сильный сезонный контраст в количестве света, уровень зачатий снижается в темные зимние месяцы, тогда как в течение лета наблюдается пик уровня зачатий, приводящий к максимальному уровню рождаемости весной [45, 46]. Более того, в северных странах уровень овуляций и восприимчивости эндометрия снижается в течение длинных темных зим [47]. Существует несколько возможных объяснений этих результатов, включая изменения гипоталамо-гипофизарной оси, нейротрансмиттеров в головном мозге, таких как серотонин, допамин и эндогенные опиоиды [46]. Этот факт также может частично объясняться сезонным изменением уровней витамина Д, которое может влиять на несколько путей, включая изменения в развитии эндометрия и ооцитов.

Имеются данные, что витамин Д оказывает определенное влияние на репродуктивное здоровье женщин, включая результаты ЭКО, СПЯ и эндометриоз, а также на стероидогенез у здоровых женщин (рис. 1).

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

Результаты исследований, изучающих взаимосвязь витамина Д с исходами ЭКО, неоднозначны. В исследовании, проведенном Ozkan S. и соавт. среди 84 бесплодных женщин, подвергшихся процедуре ЭКО, установлено, что у женщин с более высоким уровнем 25(ОН)Д в сыворотке и фолликулярной жидкости значительно чаще была достигнута клиническая беременность. Также выявлено, что высокие уровни витамина Д были связаны со значительно улучшенными параметрами контролируемой гиперстимуляции яичников [47]. Напротив, Aleyasin A. *et al.* [48] не выявили значительной связи уровней 25(ОН)Д в сыворотке и фолликулярной жидкости с результатами ЭКО в исследовании с участием 82 бесплодных женщин, подвергшихся ЭКО. Anifandis G.M. *et al.* [49] провели обследование 101 женщины, которые прошли 101 цикл ЭКО со стимуляцией яичников и интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИЦИС). В этом исследовании женщины с достаточным статусом витамина Д (25(ОН)Д > 30 нг/мл в фолликулярной жидкости) имели более низкое качество эмбрионов и были менее склонны к развитию клинической беременности по сравнению с женщинами с недостаточным статусом витамина Д (фолликулярная жидкость 25(ОН)Д 20,1-30 нг/мл) или дефицитом витамина Д (фолликулярная жидкость 25(ОН)Д < 20 нг/мл). В целом на сегодняшний день недостаточно данных для точной оценки влияния витамина Д на фертильность женщин, подвергающихся ЭКО.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ)

СПЯ является наиболее частым эндокринным заболеванием с распространенностью ~ 5–16% среди женщин

репродуктивного возраста [50–52]. СПЯ характеризуется повышенной секрецией андрогенов в яичниках и надпочечниках, гиперандрогенными симптомами, такими как гирсутизм, угри и/или алопеция, нерегулярный менструальный цикл и поликистозные яичники по данным УЗИ. Кроме того, у женщин с СПЯ часто встречается резистентность к инсулину [53], что свидетельствует о повышенном риске развития сахарного диабета 2-го типа [54]. В целом СПЯ является наиболее распространенной причиной ановуляторного бесплодия у женщин.

Имеются данные, которые свидетельствуют, что дефицит витамина Д может быть вовлечен в патогенез резистентности к инсулину и метаболический синдром при СПЯ [55, 56], в то время как роль витамина Д в отношении эндокринных параметров и фертильности при СПЯ менее ясна. Однако есть несколько исследований [55, 57, 58], которые выявили корреляцию низкого уровня 25(ОН)Д с симптомами СПЯ. В частности, в исследовании, проведенном среди 100 женщин с СПЯ в Турции, авторы наблюдали корреляцию уровня 25(ОН)Д с уровнями тестостерона и ДЭАС и отношением ЛГ/ФСГ [57]. Напротив, в исследовании, проведенном среди 120 пациентов с СПЯ, Hahn S. *et al.* [58] обнаружили связь уровней 25(ОН)Д с индексом свободных андрогенов и ГСПГ, но не с общим тестостероном, андростендионом, ДГЭА-С, эстрадиолом или ЛГ/ФСГ. Следует отметить, что в этом исследовании не делали никаких поправок на ожирение или ИМТ [58]. Еще одно исследование у 206 женщин с СПЯ показало сходные результаты, свидетельствующие о связи витамина Д с ГСПГ и шкалой гирсутизма, но не с общим и свободным тестостероном [55]; ассоциация витамина Д со шкалой гирсутизма оставалась значительной после учета ИМТ, но была ослаблена при анализе с ГСПГ. Кроме того, дефицит витамина Д был независимо связан с низкой чувствительностью к инсулину (оценка проводилась с помощью количественного индекса чувствительности к инсулину) в исследовании, включающем 27 больных с СПЯ и 20 женщин из группы контроля [56]. Кроме того, было обнаружено, что дефицит витамина Д чаще встречается у женщин с СПЯ в иранской когорте, которая состояла из 85 женщин с СПЯ и 115 контрольных женщин [59]. Аналогичные результаты получены в исследовании с участием 52 женщин (25 СПЯ и 27 контроль) из Эдинбурга [60]. В последнем исследовании в группе контроля регистрировался более низкий ИМТ, чем в группе СПЯ, что могло бы объяснить различия в уровнях 25(ОН)Д между женщинами с СПЯ и женщинами группы контроля. Тем не менее авторы обнаружили, что дефицит витамина Д независимо связан с более низкой чувствительностью к инсулину и более низкими уровнями ХС-ЛПВП (независимо от ИМТ и соотношения ОТ/ОБ) [60]. Более того, Panidis D. *et al.* [61] обнаружили обратную связь 25(ОН)Д с ожирением, а также взаимосвязь ИМТ и резистентности к инсулину в когорте из 109 здоровых и 291 женщины с СПЯ. В то же время потребление витамина Д не было связано с ановуляторным бесплодием, по данным Исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study II), проспективного

исследования 18555 замужних женщин в менопаузе без анамнеза бесплодия, которые пытались зачать или забеременели в течение 8 лет [62].

Поскольку ожирение связано с инсулинорезистентностью у женщин с СПЯ [53] так же, как у здоровых женщин, связь ожирения с дефицитом витамина Д заслуживает дальнейшего обсуждения. Механизмы, лежащие в основе связи низкого уровня 25(ОН)Д и резистентности к инсулину, не полностью понятны. До сих пор неясно, является ли недостаток витамина Д результатом ожирения и/или ожирение является следствием недостаточности витамина Д. С одной стороны, ожирение может способствовать низкому уровню циркулирующего витамина Д из-за поглощения витамина Д жировыми тканями. Wortsman J. *et al.* [63] продемонстрировали, что увеличение уровня 25(ОН)Д через 24 часа после экспозиции ультрафиолета на всю поверхность тела было ниже на 57% у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения. С другой стороны, пациенты с ожирением могут избегать солнечного света, который необходим для синтеза витамина Д в коже [64]. Это, возможно, связано с гирсутизмом у пациентов с СПЯ, которые стараются не появляться на публике из-за проблем с внешностью.

Согласно некоторым данным, низкие уровни витамина Д связаны с ожирением [58], и, наоборот, потребление витамина Д может быть независимым предиктором ожирения [65]. Связь низкого уровня витамина Д с инсулинорезистентностью может быть частично опосредована ожирением. Следует отметить, что некоторые исследования подтверждают связь низкого содержания витамина Д с инсулинорезистентностью только у женщин с ожирением и СПЯ [57, 58, 61]. Более того, сообщалось, что уровень 25(ОН)Д ниже у женщин с СПЯ, страдающих ожирением, чем у женщин с СПЯ и нормальным весом [58, 59, 61]. Таким образом, надлежащие исследования должны учитывать роль ожирения при изучении связи витамина Д и резистентности к инсулину.

Существуют, однако, и другие механизмы, кроме ожирения, которые могут объяснить связь дефицита витамина Д и инсулинорезистентности. Во-первых, витамин Д может оказывать положительное влияние на инсулин, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов, тем самым повышая чувствительность транспорта глюкозы к инсулину [66]. Элемент, чувствительный к витамину Д, присутствует в промоторе гена человеческого инсулина [67], а транскрипция гена инсулина человека активируется $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ [68]. Во-вторых, витамин Д регулирует внеклеточный и внутриклеточный кальций, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в тканях, чувствительных к инсулину, таких как скелетные мышцы и жировая ткань [66]. Более того, изменения уровня кальция могут оказывать неблагоприятное воздействие на секрецию инсулина, которая является кальцийзависимым процессом [69]. Наконец, поскольку витамин Д оказывает модулирующее действие на иммунную систему [70], гиповитаминоз Д может индуцировать более высокий воспалительный ответ, который опять-таки связан с резистентностью к инсулину [71].

У женщин с СПЯ статины оказывают благоприятный эффект не только на липидный профиль, но и на гиперандрогенемия [72]. Интересно отметить, что в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у 40 пациентов с СПЯ было показано, что 12-недельное лечение аторвастатином в дозе 20 мг в сутки приводило к значительному увеличению концентрации 25(ОН)Д в сыворотке, которое не зависело от липид-понижающего эффекта аторвастатина [73]. Кроме того, наблюдалась значительная корреляция между увеличением концентрации 25(ОН)Д и снижением высокочувствительного С-реактивного белка.

Убеждение, что витамин Д причастен к метаболическим и эндокринным параметрам СПЯ, подтверждается тем фактом, что РВД регулирует более 3% генома человека, включая гены, которые имеют решающее значение для метаболизма глюкозы [1, 66]. В этом контексте было показано, что связанные с РВД полиморфизмы (*Cdx2*, *Bsm-I*, *Fok-I*, *Apa-I* и *Taq-I*) относятся к метаболизму витамина Д и могут способствовать восприимчивости к СПЯ [74]. Mahmoudi T. [74] обнаружена ассоциация полиморфизма РВД *Apa-I* с восприимчивостью к СПЯ в когорте, состоящей из 162 здоровых и 162 женщин с СПЯ.

В австрийской когорте, включающей 545 женщин с СПЯ и 145 женщин группы контроля, авторы обнаружили связь РВД *Cdx2* с метаболизмом инсулина, тогда как вариант РВД *Apa-I* ассоциировался с гиперандрогемией [75]. Связь между РВД-связанными полиморфизмами и восприимчивостью к СПЯ не обнаружена. Более того, в небольшом исследовании, проведенном в Иране среди 56 женщин с СПЯ, обнаружена связь РВД *Taq-I* с повышенными уровнями ЛГ в сыворотке крови, а также взаимосвязь пониженного уровня ГСПГ с РВД *Bsm-I* [76]. В последнее время изучалась роль общих генетических вариантов в регуляции уровня 25(ОН)Д на основании полногеномного анализа уровня 25(ОН)Д у 33996 индивидуумов европейского происхождения из 15 когорт [77]. Было показано, что варианты близлежащих генов, участвующих в синтезе холестерина (*DHCR7*), гидроксирования (*CYP2R1*) и транспорта витамина Д (*GC*), влияют на содержание витамина Д, что также характерно для женщин с СПЯ [75].

Данные о дозах витамина Д, необходимых для достижения положительного эффекта лечения женщин с СПЯ, являются скудными. Тем не менее есть несколько небольших интервенционных исследований, показывающих обнадеживающие результаты. В одном таком исследовании с участием 13 женщин в менопаузе с хронической ановуляцией и гиперандрогемией восполнение витамина Д эргокальциферолом 50000 Ед один-два раза в неделю, в сочетании с введением 1500 мг кальция в день, привело к нормализации менструальных циклов у семи женщин, а две из них забеременели [78]. Кроме того, клинические улучшения *aspe vulgaris* наблюдались у всех трех женщин, страдавших от этого состояния [78]. Следует отметить, что в этом исследовании не удалось выявить зависимость эффекта кальция или витамина Д. Напротив, в экспериментальном исследовании с участием 13 женщин с ожирением и СПЯ введение разовой дозы в 300000 Ед

витамина D_3 перорально значительно не влияло на ИМТ или уровни ДЭАС, общего тестостерона, свободного тестостерона, уровень андростендиона, но положительно влияло на инсулинорезистентность, что оценивали по индексу оценки модели гомеостаза [79]. Аналогичным образом в небольшом исследовании, включавшем 15 женщин, страдающих ожирением и СПЯ, получавших 1 мг α -кальцидола ежедневно в течение 3 месяцев, лечение витамином Д улучшило секрецию инсулина и благотворно повлияло на статус липидов, тогда как ИМТ существенно не изменился [80]. В другом исследовании, включавшем 57 женщин, получавших 50000 МЕ витамина D_3 еженедельно в течение 24 недель, добавление витамина Д приводило к улучшению метаболизма глюкозы, а также к коррекции частоты менструаций без значительного изменения ИМТ [81]. Аналогичным образом в исследовании с участием 60 женщин с СПЯ и бесплодием лечение метформином с добавлением кальция и витамина Д привело к увеличению числа доминирующих фолликулов по сравнению с приемом только метформина и плацебо, что может указывать на положительное влияние на фертильность [82]. Однако эти довольно перспективные данные получены в неконтролируемых исследованиях, и на сегодняшний день нет РКИ для оценки влияния лечения витамином Д на эндокринные и метаболические показатели у женщин с СПЯ. Принимая во внимание связь дефицита витамина Д с инсулинорезистентностью и диабетом 2-го типа при СПЯ, а также в других когортах [1, 66], и связь низкого уровня витамина Д с сердечно-сосудистыми заболеваниями и фатальными событиями [3], дальнейшие исследования, в том числе большие РКИ, необходимы в этой группе высокого риска. Более того, связь уровня 25(ОН)Д с метаболическими и эндокринными параметрами у женщин с СПЯ, а также многообещающие результаты интервенционных исследований у женщин с СПЯ могут привести к рекомендациям, говорящим о необходимости измерять 25(ОН)Д и добавлять витамин Д для улучшения фертильности и коррекции метаболических нарушений.

Здоровые женщины. Доказательства эффекта потребления витамина Д здоровыми женщинами являются скудными. Исследование с участием 101 молодой женщины-добровольца показало обратную связь между уровнями 25(ОН)Д и прогестероном, а также эстрадиолом [83]. Аналогичным образом в исследовании, проведенном среди 37 молодых женщин-добровольцев, четыре еженедельные дозы 28000МЕ витамина D_3 привели к небольшому снижению уровней эстрадиола и прогестерона, хотя ни один из них не изменился значительно [83]. Поскольку высокий уровень 25(ОН)Д связан с уменьшенным риском развития рака молочной железы [84], потенциальное понижающее действие витамина Д на уровни эстрадиола и прогестерона может частично объяснить эту связь и заслуживает дальнейшего изучения.

Эндометриоз. Патогенез эндометриоза связан с нарушением иммунных механизмов и воспалительных реакций. Данные о связи эндометриоза с метаболизмом витамина Д являются скудными, но есть две точки в пользу этой связи: 1) было показано, что РВД и 1 α -гидроксилаза

экспрессируются в эндометрии [24], что указывает на то, что эндометрий является экстракренальным локальным местом синтеза и действия витамина Д; и 2) витамин Д участвует в регуляции иммунной системы [1]. Учитывая, что витамин Д является эффективным регулятором иммунной системы, а эндометриоз, как было показано, связан со значительными нарушениями иммунитета, можно предположить, что витамин Д влияет на местную иммуносупрессию и развитие эндометриоза. Следует отметить, что Agic *et al.* [19] обнаружили значительно более высокую экспрессию РВД и 1 α -гидроксилазы в эндометрии женщин с эндометриозом по сравнению со здоровой группой контроля. Однако уровни 25(ОН)Д были одинаковыми в группе случаев и в группе контроля. В исследовании с участием 87 женщин с эндометриозом и 53 здоровых женщин Somigliana *et al.* [85] наблюдали связь высоких уровней 25(ОН)Д со значительно повышенным риском развития эндометриоза, а также биологический градиент, показывающий более высокие уровни 25(ОН)Д у женщин с поздними стадиями заболевания. Напротив, в исследовании, проведенном среди 42 женщин с эндометриозом и 113 здоровых женщин, Hartwell D. *et al.* [86] обнаружили значительно более высокие уровни 1,25(ОН)Д у женщин с эндометриозом, тогда как уровни 25(ОН)Д были одинаковыми в обеих группах. Совсем недавно Vilarino F.L. *et al.* [87] исследовали связь полиморфизмов РВД с эндометриозом и бесплодием в одномоментном исследовании, в том числе у 132 женщин с бесплодием, связанным с эндометриозом, 62 женщин с идиопатическим бесплодием и 133 здоровых женщин. Авторы не обнаружили связи полиморфных рецепторов РВД с эндометриозом или бесплодием. Кроме уровня 25(ОН)Д, было установлено, что ВДСП также связан с эндометриозом. Faserl K. *et al.* [88] обнаружили, что избыток ВДСП отмечался во всех группах с эндометриозом в 3 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Более того, полиморфизм ВДСП (GC-2) может быть вовлечен в патогенез эндометриоза. Borkowski J. *et al.* [89] сравнивали общие концентрации ВДСП в сыворотке и в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом и без него и не обнаружили различий. В другом исследовании, посвященном ВДСП, сообщалось, что одна изоформа ВДСП встречалась значительно реже в перитонеальной жидкости, но не в плазме женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [90].

Беременность

Роль витамина Д у беременных женщин подробно рассматривается в работах Lewis S. *et al.* [13]. Достоверно установлено, что дефицит витамина Д распространен среди беременных женщин [91], и что беременные женщины имеют значительно более низкие уровни 25(ОН)Д в сравнении с небеременными женщинами из группы контроля [92]. Приблизительно две из трех беременных женщин в США имеют субоптимальный статус витамина Д, еще чаще это состояние встречается среди чернокожих и мексикано-американок [93]. Низкий показатель плазменного 25(ОН)Д может способствовать падению уровня кальция в плазме крови во время беременности, что

может быть вызвано усиленным метаболизмом у матерей или повышенным использованием витамина Д плодом [94]. Более того, дефицит витамина Д у матери может быть независимо связан с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Согласно данным Maghbooli Z. *et al.*, уровни концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови были значительно ниже у женщин с ГСД, чем у беременных женщин без ГСД [95]. Кроме того, дефицит витамина Д среди беременных женщин был связан с повышенным риском других осложнений беременности, таких как преэклампсия [96] и бактериальный вагиноз [97]. В когортном исследовании матерей и детей, проведенном в Норвегии (Norwegian Mother and Child Cohort Study), в котором принимали участие 23423 ранее не рожавшие беременные женщины, низкое потребление витамина Д было связано с повышенным риском развития преэклампсии [98]. Концентрации 25(ОН)Д в сыворотке матери связаны с низкой массой плода для конкретного гестационного периода [99, 100], а также с рахитом у потомства [101], сниженной плотностью костной ткани [102], астмой [103] и шизофренией [104]. Недавно Hollis B.W. *et al.* [105] оценили безопасность и эффективность добавления витамина Д во время беременности. В РКИ женщины с одноплодной беременностью на 12–16 неделе беременности получали 400, 2000 или 4000 МЕ витамина Д₃ в день до родов. Неблагоприятных событий связанных с добавлением витамина Д или уровнем циркулирующего 25(ОН)Д, не было выявлено. Авторы пришли к выводу, что добавление витамина Д в дозе 4000 МЕ/сут является безопасным для беременных женщин и наиболее эффективной дозировкой для достижения достаточного уровня витамина Д у всех женщин и их новорожденных. Более того, добавление витамина Д привело к 50%-ному сокращению преждевременных родов, 25%-ному сокращению инфекционных осложнений у матери и 30%-ному сокращению сопутствующих заболеваний (СД, артериальная гипертензия и преэклампсия) [106].

ДОБАВЛЕНИЕ ВИТАМИНА Д

Согласно последним рекомендациям Institute of Medicine [14] и Общества Эндокринологов [107], на сегодняшний день нет конкретных рекомендаций по назначению витамина Д женщинам или мужчинам, страдающим эндокринными нарушениями, включая бесплодие или гипогонадизм.

В докладе Institute of Medicine от 2011 г. рекомендуемый уровень 25(ОН)Д составляет не менее 50 нмоль/л (20 нг/мл) [14]. В докладе утверждается, что ежедневное потребление витамина Д должно составлять 600 МЕ для лиц в возрасте до 70 лет и 800 МЕ для старшей возрастной группы в общей популяции, что соответствует рекомендуемой суточной норме (РСН, покрывает потребности >97,5% населения). Допустимый верхний уровень потребления (ВУ) определяется как 4000 МЕ/день. Комитет эндокринологов по практическим рекомендациям (Endocrine Practice Guidelines Committee) [107] предлагает ежедневное потребление витамина Д₃ в пределах

1500–2000 МЕ для взрослых от 18 лет до 70 лет с целью повышения уровня в крови 25(ОН)Д, соответственно, выше 30 нг/мл. Такое же ежедневное потребление было предложено для взрослых беременных и кормящих женщин.

В конечном счете добавление витамина Д в размере 1000 МЕ/день увеличивает уровень 25(ОН)Д до 10 нг/мл [108]. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют более высокие нагрузочные дозы (например, 50000 МЕ в неделю до 8 недель) у пациентов с серьезным дефицитом витамина Д, и, как было показано, это безопасно. Важно отметить, что интоксикация витамином Д, приводящая к гиперкальциемии, повреждению почек и кальцификации сосудов, не наблюдается вплоть до уровня 25(ОН)Д > 150 нг/мл [1].

Учитывая множественные неблагоприятные эффекты дефицита витамина Д на различные аспекты здоровья, добавление витамина Д для достижения достаточного статуса витамина Д имеет большое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены доказательства того, что дефицит витамина Д может способствовать развитию эндокринных нарушений, включая фертильность, как у женщин, так и у мужчин. На сегодняшний день доказательства основаны, главным образом, на исследованиях на животных и обсервационных, но не на интервенционных исследованиях. Тем не менее некоторые многообещающие выводы заслуживают дальнейших исследований.

Учитывая высокую распространенность бесплодия, а также недостаток витамина Д у здоровых молодых женщин [55] и мужчин [109] и возможную роль витамина Д в размножении человека, исследования могут привести к новым терапевтическим подходам, таким как добавление витамина Д при лечении репродуктивных нарушений у женщин и мужчин, признавая тот факт, что качество сперматозоидов снижается, а бесплодие является проблемой, затрагивающей около 10–15% пар. Следует подчеркнуть тот факт, что при бесплодии коррекция нарушений репродуктивной системы может быть достигнута не только за счет витамина Д, однако добавление витамина Д представляет собой безопасное и дешевое лечение, которое может оказать положительное влияние на репродуктивное здоровье человека [110].

РЕКОМЕНДУЕМЫМ ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА Д ЯВЛЯЕТСЯ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ (Д₃)

Большинство исследований свидетельствует о равнозначной роли витамина Д₃ и Д₂ в профилактике недостатка витамина Д. Две эти формы витамина Д часто называют «нативными», поскольку синтез в коже человека и потребление из животных продуктов питания происходит в виде витамина Д₃, а Д₂ – из продуктов растительного происхождения. Витамин Д выпускается для приема внутрь (драже, капсулы, капли) и наружного применения – мази. Предпочтением для выбора формы

витамина D_3 является сравнительно большая эффективность колекальциферола в достижении и сохранении целевых уровней 25(OH)D в сыворотке крови, низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах. Липофильность молекул делает возможным кумуляцию в жировой ткани,

и, таким образом, создание депо, которое может поддерживать уровни витамина D_3 длительное время при отсутствии его синтеза в коже или поступления с пищей. 

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

ЛИТЕРАТУРА

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357: 266-281. doi:10.1056/NEJMr070555.
- Pilz S, Dobnig H, Winkhofer-Roob B, Riedmüller G, Fischer JE, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm BO, Marz W. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2008, 17: 1228-1233. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0002.
- Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008, 93: 3927-3935. doi:10.1210/jc.2008-0784.
- Benyamini Y, Gozlan M, Kokia E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments. *Fertility and Sterility*, 2005, 83: 275-283. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.10.014.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Human Reproduction*, 1991, 6: 811-816.
- Forti G, Krausz C. Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83: 4177-4188. doi:10.1210/jc.83.12.4177.
- Gyllenberg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, Keiding N, Giwercman A. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977-1995. *International Journal of Andrology*, 1999, 22: 28-36. doi:10.1046/j.1365-2605.1999.00137.x.
- Jørgensen N, Askund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *International Journal of Andrology*, 2006, 29: 54-61. doi:10.1111/j.1365-2605.2005.00635.x.
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2009, 5: 673-681. doi:10.1038/nrendo.2009.212.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clinical Endocrinology*, 2010, 73: 243-248. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03852.x.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Hormone and Metabolic Research*, 2011, 43: 223-225. doi:10.1055/s-0030-1269854.
- Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 88: 520S-528S.
- Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from pre-conception to birth. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2010, 54: 1092-1102.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96: 53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704.
- Kimura K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*, 2000, 141: 1317-1324. doi:10.1210/en.141.4.1317.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*, 1998, 78: 1193-1231.
- Jenster G, Spencer TE, Burcin MM, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model. *PNAS*, 1997, 94: 7879-7884. doi:10.1073/pnas.94.15.7879.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*, 2008, 29: 726-776. doi:10.1210/er.2008-0004.
- Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfner MM, Diedrich K, Friedrich M, Taylor RN, Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1α-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences*, 2007, 14: 486-497. doi:10.1177/1933719107304565.
- Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone and Metabolic Research*, 2010, 42: 754-757. doi:10.1055/s-0030-1262837.
- Tanamura A, Nomura S, Kurauchi O, Furui T, Mizutani S, Tomoda Y. Purification and characterization of 1,25(OH)₂D₃ receptor from human placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1995, 21: 631-639.
- Henry HL, Norman AW. Vitamin D: metabolism and biological actions. *Annual Review of Nutrition*, 1984, 4: 493-520. doi:10.1146/annurev.nu.04.070184.002425.
- Perez-Fernandez R, Alonso M, Segura C, Munoz I, Garcia-Caballero T, Diguez C. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland. *Life Sciences*, 1997, 60: 35-42. doi:10.1016/S0024-3205(96)00586-3.
- Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, Panina-Bordignon P, Be-sozzi M, Di Blasio AM. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2006, 36: 415-424. doi:10.1677/jme.1.01946.
- Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ, Simpson ER. Characterization of a region upstream of exon 1.1 of the human CYP19 (aromatase) gene that mediates regulation by retinoids in human choriocarcinoma cells. *Endocrinology*, 1998, 139: 1684-1691. doi:10.1210/en.139.4.1684.
- Barrera D, Avila E, Hernandez G, Mendez I, Gonzalez L, Halhali A, Larrea F, Morales A, Diaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008, 6: 3. doi:10.1186/1477-7827-6-3.
- Barrera D, Avila E, Hernandez G, Halhali A, Burete B, Larrea F, Diaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2007, 103: 529-532. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.097.
- Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, Kirwin JJ, Akins RE, Wong M. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Journal of Cell Science*, 1991, 98: 333-342.
- Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology*, 1994, 135: 2651-2656. doi:10.1210/en.135.6.2651.
- Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Molecular Endocrinology*, 2005, 19: 2222-2233. doi:10.1210/me.2004-0336.
- Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Therapy*, 2000, 7: 1378-1384. doi:10.1038/sj.gt.3301245.
- Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Ayadi F, Garmazi F, Mezgenni N, Elfeki A. Inhibitory effects of 1α, 25dihydroxyvitamin D₃ and Aju-gaiva extract on oxidative stress, toxicity and hypofertility in diabetic rat testes. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2008, 64: 231-239. doi:10.1007/BF03216108.
- Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *American Journal of Physiology*, 1989, 256: E483-E487.
- Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *Journal of Nutrition*, 1989, 119: 741-744.
- Osmundsen BC, Huang HF, Anderson MB, Christakos S, Walters MR. Multiple sites of action of the vitamin D endocrine system: FSH stimulation of testis 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors. *Journal of Steroid Biochemistry*, 1989, 34: 339-343. doi:10.1016/0022-4731(89)90105-2.
- Uhlend AM, Kwiecinski GG, DeLuca HF. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats. *Journal of Nutrition*, 1992, 122: 1338-1344.
- De Felici M, Dolci S, Siracusa G. An increase of intracellular free Ca²⁺ is essential for spontaneous meiotic resumption by mouse oocytes. *Journal of Experimental Zoology*, 1991, 260: 401-405. doi:10.1002/jez.1402600314.
- Halhali A, Acker GM, Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1991, 91: 59-64. doi:10.1530/jrf.0.0910059.
- Horii I, Takizawa S, Fujii T. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the female reproductive

- system in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 1992, 17: 91-105. doi:10.2131/jts.17.91.
40. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nature Genetics*, 1997, 16: 391-396. doi:10.1038/ng0897-391.
41. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2005, 289: E133-E144. doi:10.1152/ajpendo.00354.2004.
42. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, Goltzman D. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *PNAS*, 2001, 98: 7498-7503. doi:10.1073/pnas.131029498.
43. Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. *Journal of Nutrition*, 2001, 131: 1787-1791.
44. Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH) $_2$ D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2010, 299: E928-E935. doi:10.1152/ajpendo.00378.2010.
45. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Human Reproduction*, 1992, 7: 735-745.
46. Rojansky N, Benshushan A, Meirsdorf S, Lewin A, Laufer N, Safran A. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. *Fertility and Sterility*, 2000, 74: 476-481. doi:10.1016/S0015-0282(00)00669-5.
47. Ozkan S, Jindal S, Greenfield K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2009, 94: 1314-1319. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
48. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M, Esfahani F. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2011, 159: 132-137. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.07.006.
49. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, Messinis IE. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2010, 8: 91. doi:10.1186/1477-7827-8-91.
50. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85: 2434-2438. doi:10.1210/jc.85.7.2434.
51. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis ML. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84: 4006-4011. doi:10.1210/jc.84.11.4006.
52. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 1997, 18: 774-800. doi:10.1210/er.18.6.774.
53. Wehr E, Moller R, Horejsi R, Giuliani A, Kopera D, Schweighofer N, Groselj-Strele A, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2009, 121: 262-269. doi:10.1007/s00508-009-1162-2.
54. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 1223-1236. doi:10.1056/NEJMra041536.
55. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2009, 161: 575-582. doi:10.1530/EJE-09-0432.
56. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, Heresztyn T, Amarasekera A, Sverdlov AL, O'Loughlin PD, Morris HA, Chirkov YY, Norman RJ, Horowitz JD. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide*, 2011, 25: 326-330. doi:10.1016/j.niox.2011.06.005.
57. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2009, 280: 559-563. doi:10.1007/s00404-009-0958-7.
58. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2006, 114: 577-583. doi:10.1055/s-2006-948308.
59. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2010, 93: 1208-1214. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.11.031.
60. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 2011, 60: 1475-1481. doi:10.1016/j.metabol.2011.03.002.
61. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso DJ, Kourtis A, Balaris V, Katsikis I, Zournatzi V, Diamanti-Kandarakis E. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*, 2005, 51: 1691-1697. doi:10.1373/jclinchem.2005.052761.
62. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Human Reproduction*, 2007, 22: 1340-1347. doi:10.1093/humrep/dem019.
63. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 72: 690-693.
64. Compston JE, Vendi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1981, 34: 2359-2363.
65. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *Journal of Nutrition*, 2003, 133: 102-106.
66. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92: 2017-2029. doi:10.1210/jc.2007-0298.
67. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2003, 84: 223-230. doi:10.1016/S0960-0760(03)00032-3.
68. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D (3). *Cell Biochemistry and Function*, 2002, 20: 227-232. doi:10.1002/cbf.951.
69. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia*, 1967, 3: 47-49. doi:10.1007/BF01269910.
70. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94: 26-34. doi:10.1210/jc.2008-1454.
71. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2169-2180. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.059.
72. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Duleba AJ. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96: 3494-3501. doi:10.1210/jc.2011-0501.
73. Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, Coady AM, Kilpatrick ES, Atkin SL. Atorvastatin increases 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*, 2010, 56: 1696-1700. doi:10.1373/jclinchem.2010.144014.
74. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility*, 2009, 92: 1381-1383. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.002.
75. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2011, 164: 741-749. doi:10.1530/EJE-11-0134.
76. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzami A, Zali MR. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2011, 28: 225-232. doi:10.1007/s10815-010-9506-4.
77. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, Streeten EA, Ohlsson C, Koller DL, Peltonen L, Cooper JD, O'Reilly PF, Houston DK, Glazer NL, Vandenput L, Peacock M, Shi J, Rivadeneira F, McCarthy MI, Anelli P, de Boer IH. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*, 2010, 376: 180-188. doi:10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
78. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids*, 1999, 64: 430-435. doi:10.1016/S0039-128X(99)00012-4.
79. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2010, 33: 234-238.
80. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2009, 92: 1053-1058. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1757.
81. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women - a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2011, 34: 757-763. doi:10.3275/7748.
82. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayeri F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009, 48: 142-147. doi:10.1016/S1028-4559(09)60275-8.
83. Knight JA, Wong J, Blackmore KM, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D association with estradiol and progesterone in young women. *Cancer Causes and Control*, 2010, 21: 479-483. doi:10.1007/s10552-009-9466-0.
84. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer

- mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99: 1594-1602. doi:10.1093/jnci/djm204.
85. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Viganò P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Human Reproduction*, 2007, 22: 2273-2278. doi:10.1093/humrep/dem142.
 86. Hartwell D, Rødbro P, Jensen SB, Thomsen K, Christiansen C. Vitamin D metabolites - relation to age, menopause and endometriosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 1990, 50: 115-121. doi:10.3109/00365519009089142.
 87. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM, Barbosa CP. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Human Immunology*, 2011, 72: 359-363. doi:10.1016/j.humimm.2011.01.006.
 88. Faserl K, Golderer G, Kremser L, Lindner H, Sarg B, Wildt L, Seiber B. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96: E233-E241. doi:10.1210/jc.2010-1532.
 89. Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP, Nowacki W, Goluda M, Gabrys M, Stefaniak T, Chelmonka-Soyta A. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 2008, 62: 103-111.
 90. Ferrero S, Gillott DJ, Anserini P, Remorgida V, Price KM, Ragni N, Grudzinskas JG. Vitamin D binding protein in endometriosis. *Journal of the Society of Gynecological Investigation*, 2005, 12: 272-277. doi:10.1016/j.jsig.2005.01.027.
 91. Dent CE, Gupta MM. Plasma 25-hydroxyvitamin-D levels during pregnancy in Caucasians and in vegetarian and nonvegetarian Asians. *Lancet*, 1975, 2: 1057-1060. doi:10.1016/S0140-6736(75)90430-4.
 92. Turton CW, Stanley P, Stamp TC, Maxwell JD. Altered vitamin-D metabolism in pregnancy. *Lancet*, 1977, 1: 222-225. doi:10.1016/S0140-6736(77)91017-0.
 93. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 88: 1519-1527. doi:10.3945/ajcn.2008.26182.
 94. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2008, 3(11): e3753. doi:10.1371/journal.pone.0003753.
 95. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D₃ deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metabolism Research and Review*, 2008, 24: 27-32. doi:10.1002/dmrr.737.
 96. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92: 3517-3522. doi:10.1210/jc.2007-0718.
 97. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *Journal of Nutrition*, 2009, 139: 1157-1161. doi:10.3945/jn.108.103168.
 98. Haugen M, Brantsaeter AL, Trostad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 2009 Sep, 20(5):720-6. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181a70f08.
 99. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, Marazita ML, Simhan HN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *Journal of Nutrition*, 2010, 140: 999-1006. doi:10.3945/jn.109.119636.
 100. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, Robinson VP, Winder SM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BMJ*, 1980, 280: 751-754. doi:10.1136/bmj.280.6216.751.
 101. Wagner CL, Greer FR & American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2008, 122: 1142-1152. doi:10.1542/peds.2008-1862.
 102. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Denison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C. Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*, 2006, 367: 36-43. doi:10.1016/S0140-6736(06)67922-1.
 103. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007, 85: 788-795.
 104. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Medical Hypotheses*, 2001, 56: 367-371. doi:10.1054/mehy.2000.1226.
 105. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26: 2341-2357. doi:10.1002/jbmr.463.
 106. Hollis BW. Randomized controlled trials to determine the safety of vitamin D supplementation during pregnancy and lactation. In Fourteenth Workshop on Vitamin D. Brugge, Belgium, 2009.
 107. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96: 1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
 108. Heany RP. Vitamin D in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, 3: 1535-1541. doi:10.2215/CJN.01160308.
 109. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International*, 1997, 7: 439-443. doi:10.1007/s001980050030.
 110. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*, 2012, 166: 765-778.



IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

11 октября 2018 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»
При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,
БУДЕТ ВЫДАН СЕРТИФИКАТ!**

 + 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

 doc@mrt24.ru
 www.neurology-msk.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПОСТДИЛЮЦИОННОЙ ОНЛАЙН-ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ И ПРЕПАРАТОВ КЕТОАНАЛОГОВ АМИНОКИСЛОТ

В КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Цель исследования. Определить эффективность использования постоянной терапии постдилуционной онлайн-гемодиалфильтрации в сочетании с назначением препаратов кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки для коррекции белково-энергетической недостаточности у гемодиализных пациентов с адекватным уровнем потребления основных нутриентов. Пациенты и методы. Обследовано 645 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $58,8 \pm 6,9$ лет. Все больные получали лечение программным ГД в течение $6,9 \pm 2,1$ лет. Всем пациентам проведена комплексная оценка нутриционного статуса. Определялся уровень лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови. Пациенты с признаками белково-энергетической недостаточности (БЭН) были разделены на три группы в зависимости от метода коррекции БЭН. **Результаты.** В ходе проведенного исследования продемонстрирована эффективность использования комбинированной терапии постдилуционной онлайн-гемодиалфильтрации на постоянной основе и препаратов кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки для коррекции БЭН у гемодиализных пациентов. **Заключение.** Комбинированную терапию постдилуционной онлайн-гемодиалфильтрацией и кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки можно считать одним из патогенетически обоснованных методов коррекции БЭН у пациентов, получающих программный гемодиализ, с адекватным потреблением основных нутриентов.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, гемодиализ, постдилуционная онлайн-гемодиалфильтрация, кетоаналоги аминокислот.

A.A. YAKOVENKO

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EFFICIENCY OF POST-DILUTION ONLINE HEMODIAFILTRATION THERAPY IN COMBINATION WITH KETOANALOGUES OF AMINO ACID IN THE CORRECTION OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Purpose of the study. Evaluate the efficiency of permanent post-dilution online hemodiafiltration therapy in combination with the prescription of keto analogues of amino acid at a dose of 0,2 g/kg of ideal body weight/day to correct protein-energy malnutrition in hemodialysis patients with adequate intake of essential nutrients. **Patients and methods.** A total of 645 patients with terminal renal failure received programmed hemodialysis, of which there were 300 men and 345 women aged $58,8 \pm 6,9$ years. All patients received treatment with programmed GD for $6,9 \pm 2,1$ years. All patients underwent a comprehensive assessment of nutritional status. The level of leptin and interleukin-6 serum was determined. Patients with signs of protein-energy malnutrition (PEM) were divided into three groups, depending on the method of PEM correction. **Results.** The study showed the efficiency of postdilution online hemodiafiltration therapy on an ongoing basis in combination with keto-analogues of amino acids at a dose of 0,2 g/kg of ideal body weight/day for correction of PEM in hemodialysis patients. **Conclusion.** The post-dilution online hemodiafiltration therapy combined with keto-analogues of amino acid at a dose of 0.2 g /kg of ideal body weight/day can be considered one of the pathogenetically grounded methods for correcting PEM in patients receiving programmed hemodialysis with adequate intake of essential nutrients

Keywords: protein-energy malnutrition, hemodialysis, post-dilution online hemodiafiltration, ketoanalogues of amino acids.

ВВЕДЕНИЕ

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) является одним из грозных осложнений терапии программным гемодиализом (ГД) [1]. У 18–75% пациентов, получающих лечение программным ГД, регистрируются признаки БЭН [2]. Наличие признаков БЭН является независимым прогностическим фактором, значительно увеличивающим заболеваемость и смертность у гемодиализных пациентов [3]. В настоящем одним из основных методов коррекции БЭН у данной когорты пациентов является изменение обычного рациона пациента за счет увеличения дозы потребления пищевого белка с 1,1 до 1,4 г/кг идеальной массы тела/сутки [4]. Однако при этом отмечается увеличение продукции азотистых метаболитов, выраженности метаболического ацидоза и гиперфосфатемии, что значительно ухудшает состояние фосфорно-кальциевого обмена и увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф, а также требует увеличения времени самой гемодиализной терапии [4]. Также с целью коррекции БЭН у гемодиализных больных используют препараты, обладающие анаболическими свойствами: андрогены, рекомбинантный гормон роста человека, инсулиноподобный фактор роста-1 человека [5, 6]. К недостаткам данного способа коррекции БЭН можно отнести значимое увеличение риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений из-за возникающих грубых изменений липидного спектра, развитие тяжелого повреждения ткани предстательной железы. Использование препаратов пептидного гормона грелина, который способствует нарастанию массы скелетной мускулатуры за счет значимого увеличения аппетита, стимуляции секреции гормона роста и подавления продукции лептина в широкой клинической практике затруднительно из-за короткого периода полувыведения и необходимости частого парентерального введения препарата, а также его высокой стоимости [7]. В связи с чем разработка простого и вместе с тем эффективного метода коррекции БЭН остается актуальной проблемой практического здравоохранения. Одним из наиболее перспективных методов коррекции БЭН у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, следует считать перевод пациента на постоянную терапию постдилюционной онлайн-гемодиофильтрации с обязательным контролем потребления пищевого белка (1,1 г белка/кг идеальной массы тела/сутки) и добавлением к терапии препаратов кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки.

Цель исследования: Определить эффективность использования постоянной терапии постдилюционной онлайн-гемодиофильтрации в сочетании с назначением препаратов кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки для коррекции белково-энергетической недостаточности у гемодиализных пациентов с адекватным уровнем потребления основных нутриентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 645 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $58,8 \pm 6,9$ лет. Все больные получали лечение программным ГД в течение $6,9 \pm 2,1$ лет. Лечение проводилось бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,2–2,0 м². Сеансы диализа проводили три раза в неделю по 4–5,5 часов. В исследовании у всех пациентов проводилась оценка нутриционного статуса с целью выявления БЭН. Нутриционный статус оценивали с помощью MIS (Malnutrition Inflammation Score) и учетной формы № 003/У (приказ Минздрава России от 05.08.2003 №330 (ред. от 24.11.2016) «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»). У всех пациентов проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice, 2007) [4], адекватное потребление пищевого белка – 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки, энергетическую ценность суточного рациона – 30–35 ккал/кг идеальной массы тела/сутки. Для оценки компонентного состава тела использовали два метода:

- калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера КЭЦ-100-1-И-Д Твес с расчетом жировой массы тела, считая нормальным содержание жира в организме 10–23% от общей массы тела (ОМТ); окружности мышц плеча (ОМП), считая нормальной окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин;

- биоимпедансометрию с использованием 8-точечного тетраполярного мультисчастотного биоимпедансометра InBody.

Определение уровня лептина сыворотки крови проводили при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (DBC, Канада) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон референсных значений уровня лептина сыворотки крови составлял для мужчин – 2–5,6 нг/мл, для женщин – 3,7–11,1 нг/мл. Определение уровня интерлейкина-6 проводили с помощью Human 8-plex A panel (171-A11080) фирмы Bio-rad, США, методом, основанным на селективном связывании определяемых цитокинов и сорбированных на поверхности микрочастиц антител. Диапазон референсных значений уровня интерлейкина-6 составил менее 7,0 пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического

отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ STATISTICA Ver. 8.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводили в два этапа. 1-й этап. На основании результатов анализа пищевых дневников было выявлено, что среди 645 обследуемых – 625 (97%) пациентов с адекватным потреблением основных нутриентов и 20 (3%) пациентов с неадекватным потреблением основных нутриентов. Последние были исключены из дальнейшего исследования. По результатам оценки нутриционного статуса, по данным MIS, у 308 (49%) пациентов были выявлены признаки БЭН. Пациенты без признаков БЭН также были исключены из дальнейшего исследования. 2-й этап. Из 308 пациентов с адекватным потреблением основных нутриентов в сочетании с документированной БЭН при помощи метода Монте-Карло случайным образом отобрали 150 человек, которых распределили на три группы:

■ 1-я группа пациентов (группа гемодиализации) была переведена с лечения классическим программным гемодиализом на постдилюционную онлайн-гемодиализацию на постоянной основе с сохранением обычного рациона (содержание пищевого белка 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки).

■ 2-я группа пациентов (группа гемодиализации и усиленного питания) была переведена с лечения

классическим программным гемодиализом на постдилюционную онлайн-гемодиализацию на постоянной основе с увеличением потребления пищевого белка до 1,4 г/кг идеальной массы тела/сутки.

■ 3-я группа пациентов (группа гемодиализации и кетоаналогов аминокислот) была переведена с лечения классическим программным гемодиализом на постдилюционную гемодиализацию на постоянной основе с добавлением к обычному рациону (содержание пищевого белка 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки) кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки.

При сравнительном анализе групп пациентов по возрасту, длительности заместительной почечной терапии программным ГД, уровню лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также уровню основных лабораторных и инструментальных показателей нутриционного статуса на момент начала исследования статистически значимых различий выявлено не было. В каждой группе отмечалась умеренная гиперлептинемия, повышенный уровень интерлейкина-6, а также незначительно выраженный метаболический ацидоз.

За пациентами осуществляли динамический контроль и через 6 и 12 месяцев повторно оценивались основные показатели нутриционного статуса (лабораторные и инструментальные признаки БЭН), уровень лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также традиционные клинично-лабораторные показатели.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 1-й группы представлена в *таблице 1*.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 2-й группы представлена в *таблице 2*.

Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также показателей

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 1 группы

Показатели	До начала исследования (N = 50)	Через 6 месяцев (N = 50)	Через 12 месяцев (N = 50)	P1/2	P1/3	P2/3
Лептин, нг/мл	11,5 ± 2,1	10,9 ± 1,8	9,6 ± 1,4	0,128	<0,001	<0,001
Интерлейкин – 6, пг/мл	8,4 ± 0,8	8,1 ± 0,6	7,3 ± 0,5	0,037	<0,001	<0,001
Общий белок, г/л	65,6 ± 4,7	63,9 ± 3,5	61,8 ± 3,2	0,042	<0,001	0,002
Трансферрин, г/л	1,89 ± 0,25	1,84 ± 0,28	1,73 ± 0,23	0,430	<0,001	0,034
Альбумин, г/л	36,1 ± 0,5	34,6 ± 0,7	33,1 ± 0,4	<0,001	<0,001	<0,001
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,96 ± 0,11	1,92 ± 0,17	1,87 ± 0,14	0,165	0,111	0,334
pH	7,35 ± 0,10	7,34 ± 0,10	7,35 ± 0,20	0,618	0,999	0,752
Индекс Массы Тела, кг/м ²	24,3 ± 2,1	23,9 ± 2,7	24,1 ± 1,9	0,410	0,618	0,147
ОМП по данным калиперометрии, см	21,9 ± 1,6	21,6 ± 1,9	21,1 ± 1,5	0,395	0,011	0,669
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	33,1 ± 3,2	32,9 ± 2,7	30,4 ± 2,9	0,736	<0,001	<0,001

нутриционного статуса у пациентов 3-й группы представлена в *таблице 3*.

После завершения исследования был проведен сравнительный анализ основных показателей нутриционного статуса, уровня лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также основных лабораторных показателей всех групп участвующих в исследовании с целью оценки эффективности проводимой терапии.

Общая сравнительная характеристика групп через 12 месяцев исследования представлена в *таблице 4*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящий момент не вызывает сомнения мультифакторный генез БЭН у пациентов на программном ГД с адекватным потреблением основных нутриентов. К основным патогенетическим звеньям развития БЭН

у данной когорты пациентов можно отнести следующее: потерю белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализат; недостаточную адекватность диализа, способствующую снижению аппетита, появлению тошноты, рвоты, увеличению метаболического ацидоза; повышение в крови уровня «потенциальных уремических токсинов», в норме выводящихся почками, в том числе лептина; признаки хронического воспаления [8]. В связи с мультифакторностью патогенеза БЭН у гемодиализных больных подход к коррекции БЭН должен включать в себе влияние на максимальное количество патогенетических звеньев ее развития. В данной работе показано, что перевод пациента на постоянную терапию постдилюционной онлайн-гемодиафильтрации с целью коррекции БЭН значительно снижает уровень лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, что ведет к уменьшению гидролиза белка и расщепления мышечного белка путем активации

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 сыворотки крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 2 группы

Показатели	До начала исследования (N = 50)	Через 6 месяцев (N = 50)	Через 12 месяцев (N = 50)	P1/2	P1/3	P2/3
Лептин, нг/мл	11,2 ± 2,1	10,0 ± 1,9	9,2 ± 1,6	0,026	<0,001	0,024
Интерлейкин – 6, пг/мл	8,8 ± 0,7	8,3 ± 0,5	7,5 ± 0,6	0,016	<0,001	0,028
Общий белок, г/л	65,2 ± 5,6	67,5 ± 4,1	67,9 ± 5,7	0,021	0,018	0,688
Трансферрин, г/л	1,91 ± 0,31	1,98 ± 0,22	2,09 ± 0,27	0,195	0,002	0,027
Альбумин, г/л	35,8 ± 0,6	37,1 ± 0,5	37,3 ± 0,8	<0,001	<0,001	0,137
Неорганический фосфор, ммоль/л	2,08 ± 0,09	2,13 ± 0,11	2,19 ± 0,12	0,014	0,020	0,029
pH	7,34 ± 0,10	7,33 ± 0,10	7,32 ± 0,20	0,803	0,052	0,999
Индекс Массы Тела, кг/м ²	23,7 ± 2,8	24,2 ± 2,6	24,8 ± 2,7	0,357	0,048	0,260
ОМП по данным калиперометрии, см	22,1 ± 1,4	22,7 ± 1,5	23,1 ± 1,6	0,041	0,0012	0,200
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	32,2 ± 1,8	33,7 ± 2,3	33,9 ± 2,2	<0,001	<0,001	0,657

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей, уровня лептина и интерлейкина-6 в сыворотке крови, а также показателей нутриционного статуса у пациентов 3 группы

Показатели	До начала исследования N = 50)	Через 6 месяцев (N = 50)	Через 12 месяцев (N = 50)	P1/2	P1/3	P2/3
Лептин, нг/мл	11,6 ± 1,8	10,5 ± 2,1	9,3 ± 1,4	0,028	<0,001	<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	8,3 ± 0,9	7,9 ± 0,7	7,2 ± 0,6	0,042	<0,001	<0,001
Общий белок, г/л	64,9 ± 4,4	66,8 ± 4,1	71,9 ± 3,8	0,027	<0,001	<0,001
Трансферрин, г/л	1,94 ± 0,28	2,09 ± 0,31	2,35 ± 0,34	0,011	<0,001	<0,001
Альбумин, г/л	35,7 ± 0,9	38,1 ± 1,1	42,3 ± 1,3	<0,001	<0,001	<0,001
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,95 ± 0,18	1,89 ± 0,11	1,78 ± 0,16	<0,001	<0,001	<0,001
pH	7,34 ± 0,10	7,35 ± 0,21	7,36 ± 0,12	0,761	0,367	<0,001
Индекс Массы Тела, кг/м ²	23,9 ± 3,1	24,2 ± 3,4	24,4 ± 3,5	0,148	0,263	0,712
ОМП по данным калиперометрии, см	21,8 ± 2,1	22,7 ± 2,3	23,7 ± 2,4	<0,001	<0,001	0,035
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	31,9 ± 2,8	33,2 ± 3,1	36,7 ± 3,3	0,03	<0,001	<0,001

Таблица 4. Общая сравнительная характеристика групп через 12 месяцев исследования

Показатели	1 группа (N = 50)	2 группа (N = 50)	3 группа (N = 50)	P1/2	P1/3	P2/3
Лептин, нг/мл	9,6 ± 1,4	9,2 ± 1,6	9,3 ± 1,4	0,458	0,542	0,634
Интерлейкин – 6, пг/мл	7,3 ± 0,5	7,5 ± 0,6	7,2 ± 0,6	0,569	0,363	0,565
Общий белок, г/л	61,8 ± 3,2	67,9 ± 5,7	71,9 ± 3,8	<0,001	<0,001	<0,001
Трансферрин, г/л	1,73 ± 0,23	2,09 ± 0,27	2,35 ± 0,34	<0,001	<0,001	0,035
Альбумин, г/л	33,1 ± 0,4	37,3 ± 0,8	42,3 ± 1,3	<0,001	<0,001	0,018
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,87 ± 0,14	2,13 ± 0,12	1,78 ± 0,16	<0,001	0,048	<0,001
pH	7,35 ± 0,20	7,32 ± 0,20	7,36 ± 0,12	<0,001	0,037	<0,001
Индекс Массы Тела, кг/м ²	24,1 ± 1,9	24,8 ± 2,7	24,4 ± 3,5	0,364	0,448	0,738
ОМП по данным калиперометрии, см	21,1 ± 1,5	23,1 ± 1,6	23,7 ± 2,4	<0,001	<0,001	0,044
Масса скелетной мускулатуры по данным биоимпедансометрии, %	30,4 ± 2,9	33,9 ± 2,2	36,7 ± 3,3	<0,001	<0,001	<0,001

ядерного фактора транскрипции-kB (NF-kB) или ubiquitin-proteasome proteolytic system, что, в свою очередь, ведет к значительному увеличению массы скелетной мускулатуры, нормализации показателей белкового обмена и в конечном итоге уменьшению выраженности БЭН [9]. Данный эффект постдилюционной онлайн-гемодиализации достигается за счет высокой скорости ультрафильтрации, повышенного размера пор диализной мембраны, ее толщины и способности к адсорбции протеинов плазмы крови [10]. Также в ряде работ показана возможность постдилюционной онлайн-гемодиализации значительно снижать выраженность окислительного стресса, уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, улучшать контроль анемии, что, в свою очередь, также способствует коррекции БЭН. К основным клиническим недостаткам постдилюционной онлайн-гемодиализации относят повышенную потерю в диализат альбумина, аминокислот, витамин, что значительно ухудшает нутриционный статус пациента и ведет к усугублению выраженности БЭН [11]. В связи с этим добавление в рацион пациента с адекватным уровнем потребления основных нутриентов (белок 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки) кетоаналогов аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки позво-

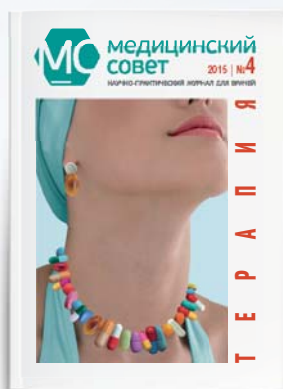
ляет полностью нивелировать потерю белка и аминокислот в диализат при проведении постдилюционной онлайн-гемодиализации, не приводя при этом к усилению выраженности гиперфосфатемии и метаболического ацидоза, как это происходит при увеличении потребления пищевого белка до 1,4 г/кг идеальной массы тела/сутки за счет обычного рациона. Также усиление потребления белка за счет кетоаналогов аминокислот, а не за счет обычного рациона (пищевого белка) ведет к более значимому снижению выраженности гипоальбуминемии за счет более высокой биологической доступности кетоаналогов аминокислот, а также за счет нахождения в препаратах их содержащих сбалансированного состава всех незаменимых и заменимых аминокислот. Таким образом, комбинированную терапию постдилюционной онлайн-гемодиализацией и кетоаналогами аминокислот в дозе 0,2 г/кг идеальной массы тела/сутки можно считать одним из патогенетически обоснованных методов коррекции БЭН у пациентов, получающих программный гемодиализ, с адекватным потреблением основных нутриентов. 

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

ЛИТЕРАТУРА

- Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18 (3): 254-262.
- Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr*, 2017, 36(3): 663-671.
- Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients*, 2017, 9 (4): E399.
- European best practice guidelines Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(Suppl 2): 45-87.
- Supasyndh O, Satirapoj B, Aramwit P et al. Effect of oral anabolic steroid on muscle strength and muscle growth in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2): 271-279.
- Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS et al. A large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(12): 4095-4103.
- Collden G, Tschop MH, Muller TD. Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): E798.
- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2008, 73(4): 391-398.
- Alix PM, Guebre-Egziabher F, Soulage CO. Leptin as an uremic toxin: Deleterious role of leptin in chronic kidney disease. *Biochimie*, 2014, 105: 12-21.
- Nube MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ et al. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (3): 548-555.
- Vega A, Quiroga B, Abad S et al. Albumin leakage in online hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther Apher Dial*, 2015, 19 (3): 267-271.

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 II 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:

РМВС-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

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 № MC/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №9–18 (июль – декабрь) 2018 год	комплект	1	3 630,00
	Итого			3 630,00
	В том числе НДС			330,00
	Всего к оплате			3 630,00
		К оплате: три тысячи шестьсот тридцать рублей 00 коп.		
		Руководитель предприятия  (Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» 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

Т.В. КОСЕНКОВА^{1,2}, К.М.Н., Н.П. КУПРИНА², Д.М.Н., А.А. РУШАНЯН^{1,2}¹ МСЭ педиатрического профиля ФКУ «ГБ МСЭ по Воронежской области» Минтруда России² ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

АНАЛИЗ УРОВНЯ ИНВАЛИДНОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОЛОГИИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2015–2017 ГОДЫ

В работе представлен краткий обзор первичной и повторной инвалидности лиц до 18 лет в Воронежской области в сравнении с данными по ЦФО и РФ. Отмечена актуальность комплексного подхода к диагностике и разработке мер многоуровневой профилактики и медико-социальной реабилитации больных и инвалидов с данной патологией. Подчеркивается большое значение реабилитации и абилитации для формирования или восстановления их социального и профессионального статуса.

Ключевые слова: освидетельствуемый, болезни суставов, костно-мышечная система, детская инвалидность, реабилитация.

T.V. KOSENKOVA^{1,2}, N.P. KUPRINA², A.A. RUSHANYAN^{1,2}¹ Paediatric Medical and Social Expertise at the Main Bureau of Medical and Social Expertise for Voronezh Region, Federal Governmental Institution, Ministry of Labour of the Russian Federation² Institute of Continuing Professional Education at the Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

CLINICAL MEASURES OF DISABILITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS DUE TO PATHOLOGY OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM AND CONNECTIVE TISSUE IN THE VORONEZH REGION IN 2015–2017

The paper presents a brief review of the primary and recurrent disability of persons under the age of 18 in the Voronezh Region in comparison with data on the Central Federal District and the Russian Federation. The article draws attention to the urgency of the comprehensive approach to diagnostics and development of measures of multilevel prevention and medical and social rehabilitation of patients and disabled persons with this pathology. It highlights the great importance of rehabilitation and habilitation for the formation or recovery of their social and professional status.

Keywords: examined, joint diseases, musculoskeletal system, children's disability, rehabilitation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В практике специалистов по медико-социальной экспертизе большой массив патологии освидетельствуемых представлен болезнями костно-мышечной системы, в т. ч. ревматическими заболеваниями. При ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит, подагра, спондилоартрит, анкилозирующий спондилоартрит, поражения суставов часто приводят к прогрессирующим функциональным нарушениям, ограничивающим жизнедеятельность человека и инвалидизирующим его. В течение многих лет болезни костно-мышечной системы занимают третье место среди всех болезней, приводящих к инвалидности. Независимо от этиологии, поражения суставов и других отделов костно-мышечной системы приводят к ограничению способности к самостоятельному передвижению, самообслуживанию и трудовой деятельности, что является важной социальной проблемой, затрагивающей как взрослое население, так и детей до 18 лет [1].

Поэтому целью данного исследования является анализ уровня инвалидности детей и подростков вследствие патологических состояний костно-мышечной системы и соединительной ткани в Воронежской области в сравнении

с данными Центрального федерального округа (ЦФО) и по Российской Федерации (РФ) для усовершенствования и оптимизированного подхода к реабилитации детей и подростков с данной патологией и принятия решений для совершенствования управленческих решений в данном направлении [2].

По распределению впервые признанных инвалидами с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани абсолютное число по Международной классификации болезней – 10 (МКБ-10) (М00–М99) за 2015 г. по Воронежской области составляет 29 детей и подростков

Нами проанализированы статистические данные детей и подростков-инвалидов с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани по Воронежской области за период 2015–2017 гг. в сравнении с показателями аналогичной патологии по ЦФО и в РФ. Показатели первичной и повторной инвалидности у детей и подростков в РФ были описаны из статистической формы 7-собес (статистический сборник).

По распределению впервые признанных инвалидами с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани абсолютное число по Международной классификации болезней – 10 (МКБ-10) (M00-M99) за 2015 г. по Воронежской области составляет 29 детей и подростков. Удельный вес детей и подростков-инвалидов с травмами головы по Воронежской области составил 3,9%, при этом уровень детей и подростков-инвалидов с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани в Воронежской области на 10 тыс. населения составил 0,76 [4].

Абсолютное число детей и подростков, впервые признанных инвалидами с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани, в 2016 г. составляет 47 человек. Уровень таких инвалидов на 10 тыс. населения на 2016 г. равен 1,20 с удельным весом 5,2% [6].

Проанализирована инвалидность детей и подростков, повторно признанных инвалидами с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани, численность которых в 2015 г. в Воронежской области составила 94 человека. Удельный вес их составил 3,4%, при этом уровень детей и подростков-инвалидов с данным видом патологии в Воронежской области на 10 тыс. населения составил 2,46 [5].

Отдельно проанализированы случаи повторного признания инвалидами лиц в возрасте до 18 лет с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани за 2016 г., количество которых составило 106. При этом уровень детей и подростков-инвалидов с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани по Воронежской области на 10 тыс. населения равен 2,71, а удельный вес – 3,6% [7].

В 2017 г. в Воронежской области было впервые признано инвалидами 876 детей в возрасте до 18 лет. Из них вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани – 55 человек (6,3%), в т. ч. с дорсопатиями – 9 человек (16,4%), остеопатиями и хондропатиями – 17 человек (30,9%).

Из всех детей, впервые признанных инвалидами в 2017 г. в Воронежской области, 215 человек (24,5%) имеют нарушение статодинамических функций. Из них отмечена нуждаемость в сложной ортопедической обуви у 80 детей (37,2%) до 18 лет.

В 2017 г. в Воронежской области было впервые признано инвалидами 876 детей в возрасте до 18 лет. Из них вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани – 55 человек (6,3%), в т. ч. с дорсопатиями – 9 человек (16,4%), остеопатиями и хондропатиями – 17 человек (30,9%)

При повторном освидетельствовании в 2017 г. в Воронежской области признано инвалидами 2 784 ребенка, в т. ч. с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани 116 человек (4,2%). Из них с дорсопатиями 20 человек (17,2%), с остеопатиями и хондропатиями – 49 человек (42,3%). Из всех детей, повторно признанных инвалидами в 2017 г., 717 (25,8%) имеют нарушения статодинамической функции. Из них 589 человек (82,1%) нуждаются в сложной ортопедической обуви.

Таким образом, инвалидность детей и подростков вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани является важной медико-социальной проблемой и требует принятия ряда управленческих решений в вопросе совершенствования профилактики данных заболеваний, их прогрессирования и выхода на инвалидность. Также важным моментом является профилактика утяжеления инвалидности и разработка адекватных лечебно-реабилитационных мероприятий путем составления и реализации индивидуальных программ реабилитации или абилитации инвалида (ребенка-инвалида – для лиц моложе 18 лет) [3].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни суставов. Медико-социальная экспертиза и реабилитация: Учебно-методическое пособие. Под ред. доц. З.Д. Шварцмана. Изд. 3-е, стереотип. СПб., 2014, 87 с. / Joint diseases. Medico-social examination and rehabilitation: study guide. Under the editorship of Shvartsman ZD. 3rd Ed., stereotype. SPb, 2014, 87 p.
2. Косенкова Т.В. Медико-социальные аспекты управления институтом реабилитации инвалидов на региональном уровне. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Воронеж, 2013. / Kosenkova TV. Medico-social aspects of managing the Disabled Persons Rehabilitation Institute at the regional level. Extended abstract of PhD (Med) Dissertation. Sciences: Voronezh, 2013.
3. Косенкова Т.В. Пути повышения эффективности социальных механизмов управления институтом реабилитации инвалидов. Россия и мир: вчера. Сегодня, завтра: Актуальные проблемы образования, психологии и социологии. М.: МГИ им. Е.П. Дашковой, 2010: 197-210. / Kosenkova TV. How to improve the effectiveness of social management mechanisms for rehabilitation of disabled persons. Russia and the world: yesterday. Today, tomorrow: Actual problems of education, psychology and sociology. Moscow: Moscow E.R. Dashkova Liberal Institute, 2010: 197-210.
4. Основные показатели первичной инвалидности детского населения в Российской Федерации в 2015 году: [статистический сборник]. М., 2015. / Main indicators of primary disability of the child population in the Russian Federation in 2015: [statistical compilation]. M., 2015.
5. Основные показатели повторной инвалидности детского населения в Российской Федерации в 2015 году: [статистический сборник]. М., 2016. / Main indicators of recurrent disability of the child population in the Russian Federation in 2015: [statistical compilation]. M., 2016.
6. Основные показатели первичной инвалидности детского населения в Российской Федерации в 2016 году: [статистический сборник]. М., 2016. / Main indicators of primary disability of the child population in the Russian Federation in 2016: [statistical compilation]. M., 2016.
7. Основные показатели повторной инвалидности детского населения в Российской Федерации в 2016 году: [статистический сборник]. М., 2016. / Main indicators of recurrent disability of the child population in the Russian Federation in 2016: [statistical compilation]. M., 2016.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С ПОМОЩЬЮ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ИНДЕКСА ADO И ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ CHARLSON

Целью настоящего исследования было изучение индекса ADO и индекса коморбидности Charlson у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материал и методы:** обследованы 207 больных ХОБЛ с длительным стажем курения. Исследование ФВД проводили на многомодульной установке типа MasterLab/Jaeger. У больных определяли индексы ADO и Charlson. **Результаты:** показатели индекса ADO возрастали по мере усугубления стадии ХОБЛ. Минимальный уровень индекса ADO наблюдался у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии – $2,23 \pm 0,88$. При 3-й стадии ХОБЛ ADO составлял $5,05 \pm 1,19$, при 4-й стадии ХОБЛ – $7,0 \pm 1,0$. Установлена корреляционная связь между индексом ADO и индексом коморбидности Charlson – $r 0,7$, $p < 0,005$. Выявлена корреляционная связь между индексом ADO и ЖЕЛ – $r -0,57$, $p < 0,05$; между индексом ADO и ERV – $r -0,63$, $p < 0,05$.

Ключевые слова: ХОБЛ, индекс ADO, индекс коморбидности Charlson.

KOCHETOVA E.

Petrozavodsk State University

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BY MEANS OF MULTICOMPONENT ADO INDEX AND THE INDEX OF COMORBIDITY CHARLSON

The purpose of this study was to investigate the ADO index, and index of comorbidity of Charlson in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Materials and methods: 207 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were observed. The investigated group was made by the patients having the long experience of smoking. Research of function of external breath was studied with multimodular installation of type «Master-Lab/Jaeger». Patients were determined the index ADO and of comorbidity of Charlson.

Results: The index ADO increased with stage of COPD, minimum of level ADO was observed in patients with COPD 2 stage $2,23 \pm 0,88$, in patients with 3 stage COPD ADO was $5,05 \pm 1,19$, 4 stages of COPD $7,0 \pm 1,0$. The correlation coefficient between ADO index and and index of comorbidity Charlson was $-0,71$, $p < 0,005$. The correlation coefficient between ADO and VC was $-0,57$, $p < 0,05$, between ADO and ERV was $-0,63$, $p < 0,05$.

Keywords: COPD, the index ADO, the index of comorbidity Charlson.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является неуклонно прогрессирующим заболеванием, трудность в оценке которого определяется многообразием нарушений респираторной функции, а также сложным коморбидным фоном.

Задача оценки состояния больного ХОБЛ складывается из 2-х блоков – оценки нарушений дыхательной системы и оценки коморбидного фона ХОБЛ.

Для оценки степени респираторных нарушений традиционно используются объем форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ₁) и степень одышки по шкале MRC.

Классический маркер бронхиальной обструкции (ОФВ₁) имеет очень низкую корреляцию с выраженностью одышки, переносимостью физических нагрузок и качеством жизни больных ХОБЛ [1].

По данным работ Nishimura et al., выраженность одышки по шкале MRC является достоверным прогностическим критерием 5-летней выживаемости больных ХОБЛ [2].

Несомненный интерес представляют индексы, объединяющие ОФВ₁ и MRC.

Многокомпонентный индекс ADO включает оценку возраста (Age – A), тяжести одышки (Dyspnea – D), ОФВ₁ (Obstruction – O) [3]. Индекс ADO представляет значительный практический интерес в связи с простотой и удобством расчета (табл. 1).

Первый показатель индекса ADO – степень бронхиальной обструкции, которая оценивается в баллах от 0 до 2 в зависимости от градации ОФВ₁ (таб. 1). Второй показатель ADO – одышка (MRC), варьирует от 0 до 3 баллов. Заключительный критерий индекса – возраст больного (от 0 до 5 баллов) (табл. 1).

Однако изучение респираторных расстройств при ХОБЛ не ограничивается ОФВ₁ и MRC. Комплексная оценка больного ХОБЛ в настоящее время не проводится без такого важнейшего показателя, как легочная гиперинфляция. Легочная гиперинфляция проявляется повышенной

воздушностью легочной ткани и связана с неполным опорожнением альвеол во время выдоха. Для выявления легочной гиперинфляции используют показатели объемов легких, такие как функциональная остаточная емкость (FRC), остаточный объем (RV), общая емкость легких (TLC) [4, 5]. Фенотип больного ХОБЛ, ассоциированный с легочной гиперинфляцией, коррелирует с системным воспалением при ХОБЛ [6].

Для оценки коморбидных состояний в 1987 г. был предложен индекс коморбидности Charlson [7]. Данный индекс представляет собой систему оценки наличия определенных сопутствующих заболеваний с учетом возраста пациента. Сопутствующей патологии присвоено определенное количество баллов, также добавляется 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (табл. 2).

Таким образом, представляют интерес аспекты комплексной оценки больного ХОБЛ (индексы ADO, Charlson, легочной гиперинфляции).

Цель: комплексная оценка состояния больных ХОБЛ с помощью индекса ADO и индекса коморбидности Charlson, а также изучение взаимосвязи этих показателей с легочными объемами.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы 207 пациентов с ХОБЛ. В исследуемой группе преобладали мужчины (97%), средний возраст больных был $62,9 \pm 6,3$ года (табл. 3).

Больные ХОБЛ 2-й стадии составили 41,95%, 3-й стадии – 45,36%, 4-й стадии – 12,69%. В исследуемой группе были больные ХОБЛ, имеющие длительный стаж курения (индекс курильщика – 240, пачек/лет – 40 (39–50). Исследование одобрено этическим комитетом Республиканской больницы им. В.А. Баранова.

При постановке диагноза руководствовались классификацией Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD, 2009)).

Критерии включения в исследование: больные с достоверным диагнозом ХОБЛ 2–4 стадии (согласно критериям GOLD, 2009). Критерии исключения: возраст моложе 40 лет, онкологические заболевания, островоспалительные заболевания, системные заболевания соединительной ткани. Исследовалась выборочная совокупность за 10-летний период. Исследование ФВД проводили на многомодульной установке типа MasterLab/Jaeger. Газообмен оценивался с помощью комплекса EasyBlood (Gas/Medica), а также пульсоксиметров.

Исследование ФВД включало проведение спирометрии, общей бодиплетизмографии (определение жизненной емкости легких (VC), общей емкости легких (TLC), остаточного объема легких (RV), исследование диффузионной способности легких (DLCO) и ее отношения к альвеолярному объему (DLCO/VA)). Также исследовались газообмен (PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2), толерантность к нагрузке (6MWD, м), степень одышки (шкала MRC). У больных исследуемой группы определялись индексы ADO и Charlson.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных ХОБЛ 2-й стадии индекс ADO был равен $2,23 \pm 0,88$ балла. При 3-й стадии ХОБЛ индекс ADO составил $5,05 \pm 1,19$ балла. Больные ХОБЛ 4-й стадии характеризовались показателями ADO $7,0 \pm 1,0$ балл (табл. 4). Таким образом, отмечено достоверное увеличение индекса ADO при усугублении стадии ХОБЛ.

При прогрессировании стадии ХОБЛ отмечено возрастание легочной гиперинфляции. Так, у больных ХОБЛ 2-й стадии остаточный объем (RV%) составил $175,74 \pm 60,23$, при 4-й стадии – $274,35 \pm 105,83$ (табл. 5).

Общая емкость легких также увеличивалась, максимальный ее уровень был у больных с 4-й стадией ХОБЛ – $131,87 \pm 37,02$. На фоне воздушной ловушки и эмфиземы легких выявлено снижение резервного объема выдоха (ERV). У больных ХОБЛ 2-й стадии ERV% составил $97,8 \pm 58,2$, при 3-й стадии – $67,28 \pm 35,07$, при 4-й стадии – $50,17 \pm 19,79$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

Индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ 2-й стадии был равен $4,23 \pm 1,33$ балла, при 3-й стадии – $4,51 \pm 1,3$ балла, при 4-й стадии – $4,75 \pm 1,48$ балла.

Установлена корреляционная связь между индексом ADO и индексом коморбидности Charlson (прямая связь средней силы, коэффициент корреляции $r 0,7$, $p < 0,005$) (табл. 6).

Выявлена обратная связь средней силы между индексом ADO и ЖЕЛ (коэффициент корреляции $r -0,57$, $p < 0,05$) (табл. 6). Установлена обратная связь средней силы между индексом ADO и резервным объемом выдоха ERV (обратная связь средней силы, коэффициент корреляции $r -0,63$, $p < 0,05$) (табл. 6).

ВЫВОДЫ:

1. В ходе исследования установлено достоверное увеличение индекса ADO при усугублении стадии ХОБЛ, максимальный уровень индекса ADO наблюдался у больных ХОБЛ 4-й стадии.
2. Установлена корреляционная связь между индексом ADO и индексом коморбидности Charlson ($r 0,7$, $p < 0,005$).
3. Выявлена обратная связь средней силы между индексом ADO и ЖЕЛ ($r -0,57$, $p < 0,05$), а также между ADO и ERV ($r -0,63$, $p < 0,05$).

Таким образом, комплексная оценка больных ХОБЛ позволяет определить изменения респираторного статуса во взаимосвязи с легочной гиперинфляцией и коморбидным фоном.

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

Таблица 1. Индекс ADO

Показатель	Число баллов					
	0	1	2	3	4	5
ОФВ ₁ , % от должного	>65	36–64	≤35			
Одышка (по шкале MRC, баллы)	0-1	2	3	4		
Возраст, лет	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	≥90

Таблица 2. Балльная оценка наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson

Сопутствующее заболевание	Балл
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг%	2
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

Таблица 3. Характеристика исследуемой группы

Показатели	ХОБЛ 2-й стадии	ХОБЛ 3-й стадии	ХОБЛ 4-й стадии
Средний возраст, годы	58,45 ± 5,52	62,57 ± 7,2	61,95 ± 6,16
ИМТ, кг/м ²	29,34 ± 15,41	25,46 ± 6,16	27,34 ± 18,78
Индекс курильщика	240 (240–240)	240 (240–240)	240 (240–360)
Стаж курения, пачек/лет	40 (30–47)	40 (39–50,0)	43 (36,0–50,0)

Таблица 4. Индекс ADO у больных ХОБЛ

Индекс ADO	ХОБЛ 2-й стадии	ХОБЛ 3-й стадии	ХОБЛ 4-й стадии
	3,4 ± 0,5	4,6 ± 1,09*	5,75 ± 0,75

Примечание. * – p<0,05.

Таблица 5. Показатели бодиплетизмографии у больных ХОБЛ

Показатели	ХОБЛ 2-й стадии	ХОБЛ 3-й стадии	ХОБЛ 4-й стадии
VC%	86,52 ± 12,8	74,4 ± 15,37*	54,15 ± 9,31
FVC%	81,8 ± 11,5	63,1 ± 14,1**	45,93 ± 7,65
FEV1%	60,76 ± 5,9	38,99 ± 8,06**	24,94 ± 3,17
ERV%	97,8 ± 58,2	67,28 ± 35,07**	50,17 ± 19,79
ITGV%	146,94 ± 28,5	175,68 ± 29,8**	214,25 ± 57,87
SR tot%	155,24 ± 62,25	298,39 ± 149,58**	529,37 ± 137,62
R tot%	106,49 ± 43,21	178,14 ± 84,26**	290,46 ± 114,82
RV%	175,74 ± 60,23	224,14 ± 52,3**	274,35 ± 105,83
TLC%	114,82 ± 23,05	123,35 ± 27,15*	131,87 ± 37,02
RV/TLC%	138,71 ± 27,7	164,023 ± 24,6*	194,6 ± 33,36

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01.

Таблица 6. Корреляционные связи индекса ADO у больных ХОБЛ

	Индекс ADO	
	г	р
ЖЕЛ	-0,57	< 0,05
ERV	-0,63	< 0,05
Индекс коморбидности Charlson	0,73	< 0,05

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ERV – резервный объем выдоха.

ЛИТЕРАТУРА

- Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Сазонов А.Э., Петров В.А., Ваколюк Р.М., Дворецкий Л.И., Огородова Л.М. Сложности прогнозирования течения ХОБЛ как вызов современной клинической пульмонологии. *Архив внутренней медицины*, 2016, 4: 14–20. / Karnaushkina MA, Fedosenko SV, Sazonov AE, Petrov VA, Vakolyuk RM, Dvoretzky LI, Ogorodova LM. The difficulties of predicting the course of COPD as a challenge to modern clinical pulmonology. *Arkhir Vnutrennei Meditsiny*, 2016, 4: 14–20.
- Nishimura M, Makita H, Nagai K et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185: 44–52.
- Horita N, Kobizek V, Plutinsky M et al. Chronic obstructive pulmonary disease prognostic score: A new index. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016 Jun, 160(2): 211–218.
- O'Donnell DE. Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. *Rev Mal Respir*, 2009, 26: 19–29.
- O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3: 180–184.
- Gatta D, Aliprandi G, Pini L, Zanardini A, Fredi M, Tantucci C. Dynamic pulmonary hyperinflation and low grade systemic inflammation in stable COPD patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011 Sep, 15(9): 1068–1073.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*, 1987, 40: 373–383.

«СПОРТИВНОЕ СЕРДЦЕ»

В статье представлены основные признаки «спортивного сердца», выделены физиологические проявления и патологические отклонения, требующие внимательного отношения врача. Указаны наиболее частые причины сердечно-сосудистых осложнений при занятиях профессиональным спортом.

Ключевые слова: спортивное сердце, сердечно-сосудистые осложнения.

A.P. VASILEV, MD, N.N. STRELTSOVA

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

ATHLETE'S HEART

The study indicates the main signs of the «athlete's heart» and distinguishes the physiological manifestations and pathological abnormalities that requires a careful attitude of the doctor. The most common causes of cardiovascular complications in professional sport are demonstrated.

Keywords: Athlete's heart, cardiovascular complications.

Выдающиеся и все возрастающие спортивные результаты, как правило, обусловлены частыми тренировками, нередко сопряженными с изнуряющими физическими нагрузками, стирающими грань между компенсаторно-адаптивной реакцией сердечно-сосудистой системы в рамках физиологической нормы и патологическими сдвигами, вызванными дистрофическими изменениями миокарда. Актуальность проблемы значительно увеличивается в последнее время, когда спорт стал профессиональным, и основным стимулом посвятить себя спорту стало материальное благополучие в условиях жесткой конкуренции.

Г.Ф. Ланг говорил о том, что чрезмерные мышечные напряжения, как острые однократные, так и систематически повторяемые, вызывают рано или поздно патологические изменения в миокарде, вследствие которых может развиться сердечная недостаточность и даже наступить смерть. Г.Ф. Ланг считал, что в основе развития этих изменений лежит дистрофический процесс, сущность которого заключается в нарушении метаболизма в кардиомиоцитах. Эти изменения до определенной стадии еще обратимы. При продолжающейся чрезмерной мышечной нагрузке такие изменения становятся необратимыми и проявляются некрозом мышечных волокон. Это может привести к внезапной смерти вследствие трепетания желудочков, наступающего при резком нарушении проводимости и возбудимости на фоне значительных биохимических изменений миокарда.

В настоящее время профессиональный спорт не считается однозначно полезным. Польза и вред здоровью являются результатом разного режима распределения физических нагрузок во времени, т. е. зависят от интенсивности нагрузок. Люди, тренирующиеся с высокой интенсивностью, делают это явно не для оздоровительного эффекта, а для достижения спортивных результатов. Вместе с тем в истории мирового спорта имеются случаи внезапной смерти профессиональных спортсменов на фоне полного внешнего здоровья. Современная спортивная медицина доказала, что именно физические тренировки послужили причиной этих случаев (риск внезапной смерти у спор-

тсменов гораздо выше). Национальный регистр внезапной смерти молодых спортсменов США фиксирует до 115 случаев в год, т. е. каждые три дня в США умирает молодой спортсмен. На первом месте, по статистике, стоит футбол. За один сезон 2004 г. прямо на футбольных соревнованиях погибли три игрока: полузащитник сборной Камеруна Марк Вивьен Фоз, словенский голкипер Неждан Ботонич, игрок сборной Венгрии Миклош Фехер. В России не ведется статистика случаев внезапной смерти у спортсменов. Но многие помнят олимпийского чемпиона, фигуриста Сергея Гринькова, погибшего на тренировке в 28 лет, и хоккеиста Алексея Черепанова, умершего в 19 лет во время матча от остановки сердца.

Проспективное популяционное исследование, проведенное в итальянском административном регионе Венето, показало, что внезапная смерть от всех причин каждый год происходит у 2,3 из 100 тыс. спортсменов (2,62 случая у мужчин и 1,07 – у женщин), а от сердечно-сосудистых причин – у 2,1 из 100 тыс. спортсменов [1].

Риск внезапной смерти у спортсменов увеличивается с возрастом, в большей степени – среди мужчин. Смерть обычно происходит либо во время (80%), либо после (20%) спортивных мероприятий. Это свидетельствует о том, что участие в соревновательном спорте повышает вероятность остановки сердца. Именно из этих соображений Американский колледж спортивной медицины с целью оздоровления рекомендует нагрузки, составляющие 40% от максимально допустимых при учете возраста [2].

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что физические нагрузки небольшой интенсивности благоприятно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы, в то время как запредельные нагрузки и/или их отсутствие пользы не несут. Однако целью профессионального спорта является не оздоровление, а достижение максимальных спортивных результатов, предполагающих тренировочные нагрузки, значительно превышающие рекомендованные Американским колледжем спортивной медицины (т. е. с точки зрения здравого смысла спорт – это физкультура, доведенная до абсурда).

В 1899 г. S. Henschen был предложен термин «спортивное сердце», под которым он подразумевал увеличение сердца в размерах. Существуют два варианта изменений сердечно-сосудистой системы, возникающие при занятиях спортом: сердце более работоспособное, адаптированное к высоким физическим нагрузкам (физиологическое «спортивное сердце»); сердце, патологически измененное в результате чрезмерных спортивных нагрузок. Проявлениями высокой адаптации сердца к нагрузкам считаются: снижение АД, уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, гипертрофия миокарда и расширение полостей сердца. Другими словами, характерным для физиологического «спортивного сердца» является сочетание максимально экономного функционирования в покое и возможности достижения высокой предельной функции при физической нагрузке.

В то же время необходимо помнить, что переход от физиологического «спортивного сердца» к патологическому происходит постепенно и практически незаметно для самого спортсмена. Кроме того, даже при развитии кардиомиопатии болезнь длительное время может протекать бессимптомно. У четверти спортсменов с ЧСС 40 уд./мин в покое отмечены плохая приспособляемость к нагрузкам, сниженная работоспособность и другие расстройства; иногда можно обнаружить нарушение ритма и изменения ЭКГ (в т. ч. и нарушение проводимости). Поэтому спортсменам с брадикардией (снижение ЧСС ниже 55 уд./мин в покое) следует пройти медицинское обследование, особенно если спортсмен отмечал периоды потери сознания или головокружения в покое или при физической нагрузке. Иногда вместе со снижением ЧСС у спортсменов наблюдается снижение АД ниже 100/60 мм рт. ст. (в покое). Это явление имеет место примерно в 15% случаев и бывает проявлением как приспособительной реакции, так и нарушенной адаптации. Наличие у спортсмена пониженного АД может не иметь никаких проявлений и обнаруживаться случайно. При выявлении гипотонии следует также пройти медицинское обследование. Таким образом, ни понижение ЧСС, ни понижение АД не являются специфическими проявлениями адаптационной способности сердца к физическим тренировкам.

Увеличение сердца можно расценивать как адаптационную реакцию организма. Дилатация желудочков обеспечивает одно из важных функциональных свойств «спортивного сердца» – высокую производительность. Размеры сердца у спортсменов в значительной мере определяются характером спортивной деятельности. Наибольшие размеры сердца отмечаются у спортсменов, тренирующихся на выносливость: лыжников, велосипедистов, бегунов на средние и длинные дистанции. Совершенно очевидно, что физиологическая дилатация «спортивного сердца» ограничивается определенными пределами. Чрезмерный объем сердца (более 1200 см³), даже у спортсменов, тренирующихся на выносливость, может быть результатом перехода физиологической дилатации сердца в патологическую. Значительное увеличение объема сердца (иногда до 1700 см³) отражает наличие патологических процессов в сердечной мышце. Так, установлено, что в процес-

се роста тренированности в подготовительном периоде объем сердца может увеличиться на 15–20%. В таблице 1 представлены объемы сердца у спортсменов различных специализаций [3].

Таблица 1. Объем сердца у спортсменов различных специализаций по данным телерентгенометрии

Вид спорта	Объем сердца (см ³)	Относительный объем сердца (см ³ /кг)
Лыжные гонки	1073	15,5
Велосипедный спорт (шоссе)	1030	14,2
Бег (длинные дистанции)	1020	15,2
Бег (средние дистанции)	1020	14,9
Плавание	1065	13,9
Водное поло	1136	13,4
Баскетбол	1125	12,9
Современное пятиборье	955	13,5
Бокс	913	13,7
Борьба	953	12,2
Теннис	980	12,8
Скоростной бег на коньках	935	12,5
Бег (короткие дистанции)	870	12,5
Гимнастика	790	12,5
Тяжелая атлетика	825	10,8
Прыжки в воду	770	11,3
Мужчины, не занимающиеся спортом	760	11,2

Что касается гипертрофии миокарда, то для физиологического «спортивного сердца» характерна лишь небольшая ее степень, сочетающаяся с тоногенной дилатацией полостей сердца. Последняя обеспечивает высокий уровень функции «спортивного сердца» за счет увеличения остаточного объема крови [4]. В ряде работ было убедительно показано, что компенсация гиперфункции сердечной деятельности спортсмена может происходить без гипертрофии миокарда, за счет других механизмов [5]. Таким образом, рабочая гипертрофия физиологического «спортивного сердца» сравнительно невелика и сопряжена со значительным адекватным развитием капиллярной сети миокарда. Однако в отдельных случаях через несколько лет интенсивных спортивных тренировок гипертрофия левого желудочка может достигать значительных размеров и при двухмерной ЭхоКГ приобретает сходство с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). При дифференциальной диагностике между «сердцем спортсмена» и ГКМП помогают следующие признаки [6]:

- симметричная гипертрофия;
- гипертрофия >17 мм – редко;
- размеры полости ЛЖ у спортсменов увеличены, а при ГКМП – снижены;
- диастолическая функция в норме;
- скорости тканевой доплерографии в норме.

Многочисленные клинические наблюдения и морфологические исследования полностью подтверждают то, что если при длительной гиперфункции сердца развилась значительная гипертрофия миокарда, то изнашивание его неизбежно вследствие развития в нем дистрофических

и склеротических изменений, закономерно приводящих к сердечной недостаточности. Следовательно, гиперфункция, гипертрофия и изнашивание миокарда – это звенья одного процесса. Физиологическую и патологическую гипертрофию миокарда следует рассматривать не как различные формы, а как стадии единого процесса. При резко выраженной гипертрофии миокарда утрачивается способность к полному расслаблению, поэтому увеличивается объем предсердий – это создает условия для возникновения аритмии. Сама по себе гипертрофия миокарда тоже является фактором, способствующим возникновению аритмий (в т. ч. смертельных).

Изменения ЭКГ:

1. *Синусовая брадикардия.* Этот феномен у спортсменов является вариантом нормы. В отсутствие симптоматики (синкопальные либо пресинкопальные состояния) при синусовой брадикардии атлету не следует предписывать ограничение участия в спортивных состязаниях, если это не продиктовано наличием основной морфологической патологии сердца.
2. *Синусовая аритмия.* Это состояние также довольно часто встречается у атлетов (3,6%) и не относится к числу патологических. Однако если колебания длительности интервалов R-R превышают 0,3 с, синусовая аритмия говорит о нарушении регуляции работы синусового узла и может быть признаком перетренированности.
3. *Миграция водителя ритма.* Миграция водителя ритма может считаться нормой и не требует дополнительного обследования, если не ведет к низкой ЧСС, сопровождающейся симптоматикой.
4. *Изменения атриовентрикулярной проводимости.* Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) I степени встречается у спортсменов с частотой от 10% до 33%. Исследования с проведением амбулаторного мониторинга ЭКГ продемонстрировали наличие у 40% атлетов с I степенью АВ-блокады эпизодов АВ-блокады II степени типа Mobitz 1. В общей популяции распространенность блокады типа Mobitz 1 составила 0,003%. Это нарушение проводимости у атлетов исчезает при физической нагрузке и в условиях спортивных состязаний и часто служит признаком высокой тренированности спортсмена. Следует отметить, что АВ-блокада II степени типа Mobitz 2 нехарактерна для спортсмена и, как правило, является потенциальным маркером в отношении сердечной патологии, который требует дальнейшей оценки. Все вышеперечисленные изменения АВ-проводимости у спортсменов чаще всего носят функциональный характер и обусловлены высоким тоном блуждающего нерва.
5. *Изменения внутрижелудочковой проводимости.* При уширении интервала QRS до 0,12 с, уровня полной блокады правой ножки пучка Гиса или при блокаде левой ножки пучка Гиса требуется проведение даль-

нейших исследований, т. к. эти изменения могут свидетельствовать о значимом органическом поражении миокарда.

6. *Гипертрофия желудочков.* При этом нарастают абсолютная толщина стенок как правых, так и левых камер сердца, а также объем полостей. Вследствие этого электрическая активность правого и левого отдела сердца часто нивелирует признаки изолированной гипертрофии каждого из них. Таким образом, указания на гипертрофию левого и правого желудочков при ЭКГ-исследовании встречаются не так часто, как можно было бы предполагать.
7. *Изменение конечной части желудочкового комплекса.* Признаками «спортивного сердца» принято считать увеличение высоты зубца Т до 2/3 высоты зубца R в грудных отведениях; смещение сегмента ST выше изолинии на 1–2 мм в грудных отведениях.
8. *Экстрасистолия.* Опыт спортивной медицины последнего времени указывает на то, что экстрасистолия является неблагоприятным признаком, независимо от того, зарегистрирована она в покое или при физической нагрузке [7].

Следует еще раз подчеркнуть, что переход от физиологического состояния сердечно-сосудистой системы у спортсменов к патологическому происходит постепенно. Срыв адаптации с постепенным развитием патологических изменений в сердце возникает, если:

- занятия спортом не имеют системы и сопровождаются запредельными нагрузками;
- физические нагрузки проводятся на фоне инфекционных заболеваний;
- имеются генетические предпосылки к развитию дезадаптации;
- применяются различные фармакологические препараты, в т. ч. допинговые средства.

При хроническом перенапряжении сердца возникают жалобы на головную боль, разнохарактерные боли в области сердца, не связанные с физическими нагрузками, периодическую слабость, головокружение, гипотонию. Физикально определяются ослабление тонов сердца, расширение его границ, шумы, дополнительные тоны. На ЭКГ часто определяются синусовая тахикардия, смещение сегмента ST вниз и нарушение процессов реполяризации (изменяются форма и амплитуда зубца Т), появляются положительные зубцы U. Эти ЭКГ-изменения регистрируются в основном в III, aVF и в грудных отведениях. Могут регистрироваться также предсердные и желудочковые экстрасистолы, эпизоды фибрилляции предсердий [4].

Кроме патологии сердца, вызванной острым или хроническим перенапряжением, необходимо помнить о различных заболеваниях сердца, которые были у спортсмена до начала занятий спортом и с которыми он был допущен либо потому, что заболевания не были распознаны

врачами, либо потому, что врач не придавал им значения и не считал их противопоказанием к занятию спортом. К этой группе относятся врожденные и приобретенные пороки сердца, гипертоническая болезнь, ранний коронарный атеросклероз и др. Эти заболевания, конечно, не могут рассматриваться как проявления патологического «спортивного сердца». Однако под влиянием современной спортивной тренировки они рано или поздно обязательно проявятся, могут обостриться и нередко становятся причиной инвалидизации и даже смерти спортсмена. В таблице 2 представлены причины внезапной смерти у спортсменов.

Таблица 2. Сердечно-сосудистые причины внезапной смерти, ассоциированной с занятиями спортом [8]

Возраст ≥ 35 лет
ИБС
Возраст ≤ 35 лет
Гипертрофическая кардиомиопатия
Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
Врожденные аномалии венечных артерий
Миокардит
Разрыв аорты
Клапанные пороки сердца
Синдромы перевозбуждения
Заболевания проводящей системы сердца
Каналопатии
Врожденные пороки сердца (оперированные или неоперированные)

Если у взрослых (возраст >35 лет) наиболее частой причиной внезапной смерти является коронарная недостаточность, то у молодых профессиональных спортсменов (возраст < 35 лет) субстратом для возникновения внезапной смерти может стать широкий спектр сердечно-сосудистой патологии, включая врожденные пороки сердца и наследственные заболевания. Таким образом, необходимы тщательный отбор для занятия спортом, постоянный врачебный контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы спортсменов и тренировочными нагрузками.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Corrado D, C Basso C, Rizzoli G et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *Amer. Coll. Cardiol.*, 2003, 42: 1959-1963.
2. Corrado D, Maron BJ, Basso C, Pelliccia A and Thiene G. Sudden cardiac death in athletes. In: Gussac I and Antzelevitch C (eds). *Electrical diseases of the heart*, 2008: 911-923.
3. Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Козловский В.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у спортсменов («спортивное сердце»). *Спортивная медицина*, 2008, 2: 21-42. /Marushko YuV, Gishchak TV, Kozlovsky VA. The state of the cardiovascular system in athletes («athlete's heart»). *Sportivnaya Meditsina*, 2008, 2: 21-42.
4. Агаджанян М.Г. Электрокардиографические проявления хронического физического перенапряжения у спортсменов. *Физиология человека*, 2005, 31(6): С. 60-64. /Agadzhanyan MG. Electrocardiographic manifestations of chronic athletic overexertion. *Phiziologiya Cheloveka*, 2005, 31 (6): p. 60-64.
5. Folkow B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders: Physiological aspects, «From-mice-to-man». *Scan. Cardiovas. J.*, 2007, 35: 163-172.
6. Вторичная тканевая гипоксия. Под ред. А.З. Колчинской. Киев: Наукова думка, 1983. / Secondary tissue hypoxia. Edited by Kolchinskaya AZ. Kiev: Naukova Dumka, 1983.
7. Макарова Г.А. Практическое руководство для спортивных врачей. Ростов-на-Дону: Издательство «БАРО-ПРЕСС», 2002. /Makarova GA. A practical guide for sports physicians. Rostov-on-Don: BARO-PRESS Publishing House, 2002.
8. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса, (перевод с английского под ред. Е.В. Шляхто). М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2011. /Heart and cardiovascular diseases. Guidelines of the European Society of Cardiology. Edited by A. John Kamm, Thomas F. Luscher, Patrick V. Serruis, (translated from English under the editorship of Shlyakhto EV). M.: Publisher: GEOTAR-Media, 2011.

ГК «Ремедиум» уже 20 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, ЕphMRA.
- ▶ 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

ГК «Ремедиум»
+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

Е.А. КЛИМОВ^{1,2,3}, д.биол.н., А.В. МАЛАХОВА¹, Л.А. КОРОБЕЙНИКОВА³, к.биол.н., Ю.Э. АЗИМОВА⁴, к.биол.н., О.И. РУДЬКО¹, к.биол.н., З.Г. КОКАЕВА¹, к.биол.н., И.М. КОРСУНСКАЯ⁵, д.м.н., профессор, В.В. СОБОЛЕВ^{3,5,6}, к.биол.н.

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

² ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий», Москва

³ Университетская диагностическая лаборатория, Москва

⁴ Университетская клиника головной боли, Москва

⁵ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ

ХОЛЕЦИСТОКИНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

Паническое расстройство является широко распространенным социально значимым заболеванием, генетическая природа которого крайне мало изучена. С тех пор как были обнаружены паникогенные свойства холецистокинина, ген этого нейрорепептида (CCK) и его рецепторов (CCKAR, CCK2R) активно изучаются. Целью настоящей работы была оценка частоты встречаемости семи однонуклеотидных замен в генах CCK, CCKAR и CCKBR в выборке больных с диагнозом паническое расстройство и контрольной выборке необследованных жителей Московского региона. Обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля Т однонуклеотидной замены 109С/Т (rs1805000) в гене CCKBR в выборке больных по сравнению с контролем, что позволяет предположить вовлеченность данной замены в этиологию панического расстройства. Также показана ассоциация комбинации аллелей -36Т CCK, -128Т CCKAR (rs11571842 и rs1800908, соответственно) с развитием панического расстройства.

Ключевые слова: паническое расстройство, холецистокинин, гены CCK, CCKAR и CCKBR, однонуклеотидный полиморфизм.

Е.А. KLIMOV^{1,2,3}, A.V. MALAKHOVA¹, L.A. KOROBEINIKOVA³, Yu.E. AZIMOVA⁴, O.I. RUDKO¹, Z.G. KOKAEVA¹, I.M. KORSUNSKAYA⁵, V.V. SOBOLEV^{3,5,6}

¹ M.V. Lomonosov Moscow State Medical University

² Center for Experimental Embryology and Reproductive Biotechnology, Moscow

³ University Diagnostic Laboratory, Moscow

⁴ University Headache Clinic, Moscow

⁵ Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

⁶ I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Moscow.

POLYMORPHIC VARIANTS OF THE CHOLECYSTOKINERGIC SYSTEM GENES: ASSOCIATIONS WITH PANIC DISORDERS

Panic disorder is a widespread socially significant disease, which genetic nature is extremely poorly known. The gene of this neuropeptide (CCK) and its receptors (CCKAR, CCK2R) have been actively studied since the discovery of panicogenic properties of cholecystokinin. The purpose of this work was to estimate the degree of incidence of seven single nucleotide substitutions in the CCK, CCKAR and CCKBR genes in the population of patients diagnosed with panic disorder and a control population consisting of unexamined residents of the Moscow region. A significant increase in the degree of incidence of the T allele of the single nucleotide substitution 109C/T (rs1805000) in the CCKBR gene was identified in the patient population as compared with the controls, prompting suggestions that this substitution is involved in the aetiology of panic disorder. It also demonstrated the association of the combination of alleles -36T CCK, -128T CCKAR (rs11571842 and rs1800908, respectively) with the development of a panic disorder.

Keywords: panic disorder, cholecystokinin, CCK, CCKAR and CCKBR genes, single nucleotide polymorphism.

ВВЕДЕНИЕ

Паническое расстройство – это заболевание, характеризующееся спонтанным возникновением панических атак от нескольких раз в год до нескольких раз в день и ожиданием их возникновения [1]. По статистике, от 3 до 6% лиц в популяции страдают тревожными расстройствами и подвержены паническим атакам. Заболевание чаще всего манифестирует в молодом (до 30–35 лет) возрасте и, таким образом, затрагивает наиболее социально активную часть популяции [2].

Отличительными чертами ПР являются: повторяемость приступов тревоги (паники) – панические атаки; появление тревоги ожидания в «межприступном периоде»

и частое развитие агорафобии; повышенный наследственно-генетический риск развития; выраженная связь с депрессией [1].

Распространенность панического расстройства оценивается в 1–3%, причем женщины страдают от этого заболевания в два раза чаще [3]. Семейные и близнецовые исследования выявили, что наследуемость панического расстройства равна 0,43 [4], а относительный риск заболеваемости у родственников пробанда, страдающего паническим расстройством, при родстве первой степени примерно в 6–17 раз выше, чем в целом по популяции [5, 6]. Конкордантность у монозиготных близнецов равна приблизительно 20,7–73,0% [7]. Считается, что и факторы внешней среды, и генетиче-

ские факторы вовлечены в развитие панического расстройства.

В настоящее время большое значение в возникновении тревожных нарушений придается холецистокининергической системе. Впервые интерес к холецистокинину (ССК) как к фактору тревожности появился в 1984 г., когда было обнаружено, что инъекции этого пептида людям вызывают отчетливое чувство тревоги и паники [8]. В 1989 г. De Montigny в опытах на здоровых добровольцах обнаружил, что через 20 секунд после внутривенной инъекции 20–100 мкг холецистокинина у 70% участников эксперимента отмечались панические реакции: беспокойство, страх, чувство приближающейся беды. Также отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем: сердцебиение, боль или тяжесть в груди, одышка [9].

Биологическое действие холецистокинина заключается в модуляции ряда классических нейромедиаторов, включая ГАМК, эндогенные опиаты и дофамин. Имеется два типа рецепторов ССК: рецепторы первого типа (ССК_A или ССК₁) располагаются в основном на периферии; рецепторы второго типа (ССК_B или ССК₂) находятся в большой концентрации в ЦНС в областях, относящихся к эмоциогенной системе. Агонисты этого типа рецепторов являются мощными анксиогенами, способными вызывать беспокойство, страх и паническое поведение как у людей [10], так и у животных [11].

Предполагается, что изменения активности холецистокининергической системы, как гиперчувствительность рецепторов холецистокинина к внутриклеточным ответам, связанным с этими рецепторами, так и нарушения в обмене холецистокинина, могут быть нейробиологической основой панических расстройств [12, 13]. Одним из возможных механизмов нарушения функции холецистокининергической системы могут быть мутации в белок-кодирующих и регуляторных областях генов холецистокинина (ССК) и его рецепторов (ССК1R и ССК2R).

Обнаруженные в 5'-регуляторных и кодирующих областях генов холецистокининергической системы однонуклеотидные замены (SNP) остаются малоизученными, а имеющиеся литературные данные об их влиянии на развитие состояний патологической тревожности противоречивы. Между тем именно холецистокининергическая система может играть главную роль в генерации и развитии основного клинического проявления панического расстройства – панической атаки.

Целью настоящей работы была оценка частоты встречаемости семи однонуклеотидных замен в генах ССК, ССКAR и ССКBR в выборке больных с паническим расстройством и контрольной выборке жителей Москвы, а также поиск комплексных гаплотипов, ассоциированных с заболеванием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В работе исследовался биоматериал (цельная кровь) пациентов с диагнозом паническое расстройство, соответствующим критериям DSM-IV. В исследование вошли только подверженные частым паническим атакам пациенты (не менее одной в месяц). Объем выборки 63 человека. Все пациенты проживают в Московском регионе. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией. В качестве контроля в работе использовались образцы ДНК необследованных добровольцев, также проживающих в Московском регионе (популяционный контроль). Объем контрольной выборки 170 человек.

Молекулярно-генетический анализ. ДНК из цельной крови выделяли с использованием коммерческого набора DNA Magna™ DNA Prep 200 kit (ООО «Лаборатория Изоген», Москва, Россия). Генотипы идентифицировали с использованием метода ПЦР-ПДРФ. ПЦР проводили согласно инструкции к коммерческому набору GenePak™ PCR Core (ООО «Лаборатория Изоген», Москва, Россия). Праймеры подобраны нами с помощью программы Primer 5.0 или вручную. Праймеры синтезированы в ООО «ДНК-Синтез» (Россия, Москва). В работе использованы эндонуклеазы рестрикции производства НПО «СибЭнзим» (Россия, Новосибирск), условия реакции согласно инструкции производителя. Последовательности праймеров и эндонуклеаза рестрикции представлены в *таблице 1*. Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР проводили в 2% агарозном геле.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов, используемых при проведении популяционно-генетических исследований. Частоты аллелей и генотипов изученных локусов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга, сравнение частот аллелей в двух исследованных выборках определяли стандартным

Таблица 1. Описание анализированных в работе однонуклеотидных замен, структура праймеров и использованные эндонуклеазы рестрикции (ЭР)

Ген	SNP	Локализация в гене	Последовательность праймеров	ЭР
ССК	-36C/T (rs11571842)	промотор	F: 5'-CCAACGCTGACGCAGACTG-3' R: 5'-GAAGCTTCTCGGATCCAGA-3'	BsII
ССК	-325G/A (rs1799923)	5'- UTR	F: 5'-GCTCTACCCACCCAGACCTC-3' R: 5'-GAAGCTTCTCGGATCCAGA-3'	FauI
ССКАR	-81A/G (rs1799723) -128G/T (rs1800908)	промотор промотор	F: 5'-GCATATGTACACATGTGTGT AAAAAGCAGCCAGAC-3' R: 5'-GCCCTTCTCTGGGCCAGACT-3'	HinfI
ССКАR	984T/C (rs1800857)	2 экзон	F: 5'-ATCGTGGGTCCAGTGATGT-3' R: 5'-GGCTCCTTGTGTGATTGT-3'	PstI
ССКBR	109C/T (rs1805000)	1 экзон	F: 5'-CATGGAGCTGCTAAAGCTGAAC-3' R: 5'-CTGGGGTACAGTGAGAAATAGC-3'	BstDEI
ССКBR	1550G/A (rs1805002)	2 экзон	F: 5'-CTGGCAGTCAGCGACCTCCT-3' R: 5'-ACAAGCATCAGTGGGACTTC-3'	Bst4CI

методом χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Анализ неравновесия по сцеплению между парами ДНК-маркеров проведен с помощью программ Arlequin 3.5 и GENEPOP (<http://genepop.curtin.edu.au/index.html>). Поиск комбинаций аллелей генов, ассоциированных с ПР, проведен с помощью программного обеспечения APSampler 3.5.8 [14]. Для визуализации данных в виде диаграммы Венна использовалась программа Google Chart API, доступная по ссылке <https://code.google.com/p/vienna5/>.

области гена *ССК*, но является менее изученной по сравнению с первой заменой. Полученные нами частоты замены -325G/A в контрольной выборке и выборке пациентов с паническим расстройством также достоверно не отличаются (табл. 2).

Таким образом, согласно полученным данным, полиморфные варианты гена *ССК* не являются значимыми с точки зрения риска развития патологической тревожности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования мы отобрали две замены в промоторной области гена *ССК*, три замены в гене *ССКАР* (две в промоторной области и одна на границе интрона 1 и экзона 2) и две в кодирующей области гена *ССКВР* (табл. 1).

Однонуклеотидные замены в гене *ССК*

Результаты исследования частот полиморфных вариантов гена *ССК* в выборке пациентов, страдающих паническим расстройством, и контрольной выборке представлены в таблице 2. Частоты генотипов в выборках пациентов и контролей соответствуют равновесию Харди – Вайнберга для обеих замен ($p > 0,1$).

Однонуклеотидная замена -36C/T (несмотря на разночтения в нумерации промоторной области гена, здесь и далее мы будем придерживаться указанной номенклатуры) [15] приводит к изменению сайта связывания фактора транскрипции Sp1, что, в свою очередь, влечет за собой снижение транскрипционной активности гена *ССК* [16]. Ранее было установлено, что частота замены -36C/T достоверно выше у людей, страдающих тревожными, и в частности паническими расстройствами, по сравнению со здоровыми добровольцами [17]. Однако в ряде работ такой ассоциации обнаружено не было [18, 19]. Более того, исследователями из Дании была выявлена протекторная роль замены -36C/T [20]. По нашим данным, частота этой замены в контрольной выборке и выборке больных достоверно не отличается, что позволяет предположить отсутствие значимого вклада этой замены в развитие заболевания.

Однонуклеотидная замена -325G/A также располагается в промоторной

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *ССК*, *ССКАР* и *ССКВР*

Ген	Замена	Частоты генотипов, %			Частоты аллелей, %	
ССК	-36C/T (rs11571842)	GG	GA	AA	G	A
	Пациенты	22	48	30	46	54
	Контроль	19	45	36	42	58
		$\chi^2 = 0,64$; d.f. = 2; $p = 0,425$			$\chi^2 = 0,68$; d.f. = 1; $p = 0,408$	
	-325G/A (rs1799923)	CC	CT	TT	C	T
	Пациенты	81	19	0	90	10
ССКАР	Контроль	82	16	2	90	10
		$\chi^2 = 0,02$; d.f. = 2; $p = 0,88$			$\chi^2 = 0,02$; d.f. = 1; $p = 0,878$	
	-81A/G (rs1799723)	AA	AG	GG	A	G
	Пациенты	87	13	0	94	6
	Контроль	91	9	0	95	5
		$\chi^2 = 0,54$; d.f. = 2; $p = 0,465$			$\chi^2 = 0,51$; d.f. = 1; $p = 0,476$	
ССКВР	-128G/T (rs1800908)	GG	GT	TT	G	T
	Пациенты	89	11	0	94	6
	Контроль	95	5	0	98	2
		$\chi^2 = 3,13$; d.f. = 2; $p = 0,077$			$\chi^2 = 3,03$; d.f. = 1; $p = 0,135$	
	984T/C (rs1800857)	TT	TC	CC	T	C
	Пациенты	73	22	5	86	14
ССКВР	Контроль	72	26	2	85	15
		$\chi^2 = 0,05$; d.f. = 2; $p = 0,818$			$\chi^2 = 0,05$; d.f. = 1; $p = 0,816$	
	109C/T (rs1805000)	CC	CT	TT	C	T
	Пациенты	90	10	0	95	5
	Контроль	100	0	0	100	0
		$\chi^2 = 16,62$; d.f. = 2; $p = 0,00005$			$\chi^2 = 16,40$; d.f. = 1; $p = 0,00074$	
ССКВР	1550G/A (rs1805002)	GG	GA	AA	G	A
	Пациенты	75	22	3	86	14
	Контроль	82	16	2	90	10
ССКВР		$\chi^2 = 1,29$; d.f. = 2; $p = 0,256$			$\chi^2 = 1,45$; d.f. = 1; $p = 0,228$	

Также в ходе анализа неравновесия по сцеплению между двумя заменами в гене *ССК* (с использованием критерия χ^2 тестировалась гипотеза о независимом наследовании маркеров) нами установлено, что замены -36С/Т и -325G/A в гене *ССК* наследуются преимущественно совместно ($\chi^2 = 41,642$, $p \leq 0,05$) [21].

Однонуклеотидные замены в гене *ССКАR*

В ходе исследования полиморфных вариантов промоторной области гена *ССКАR* обнаружены две инвариантные позиции: **(-81A/G)** и **(-128G/T)**, а также установлено достоверное увеличение частоты аллелей -81G и -128T у пациентов, страдающих паническими расстройствами, по сравнению с контролем, в выборке из Японии [22, 23]. Известно, что две эти замены наследуются преимущественно совместно [21, 22]. Полученные нами данные также свидетельствуют о повышении частоты встречаемости аллелей -81G и -128T в выборке пациентов, страдающих паническими расстройствами, по сравнению с контролем, однако после статистической обработки корреляция признана недостоверной (табл. 2).

В гене *ССКАR* обнаружена замена **984T/C**, которая располагается на границе интрона 1 и экзона 2 (изменяется пятый нуклеотид от начала экзона). Данная замена не влияет на сплайсинг, но приводит к появлению двух новых сайтов exonic splicing enhancers and exonic splicing silencer и нарушению exon-identity elements, intron-identity elements and exonic splicing regulatory sequences. Это может приводить к нарушению эффективности сплайсинга. Накоплено большое количество информации об ассоциации данной замены с развитием шизофрении [24–26], но не с паническим расстройством [27]. Частота замены 984 T/C в московской выборке пациентов с паническим расстройством сходна с таковой в контрольной выборке (табл. 2), что может свидетельствовать об отсутствии влияния данной замены на развитие заболевания.

Частоты генотипов для всех замен в гене *ССКАR* в выборках пациентов и контролей соответствуют равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,1$).

Однонуклеотидные замены в гене *ССКBR*

В гене рецептора холецистокинина 2-го типа (*ССКBR*) были исследованы две однонуклеотидные замены **109C/T** и **1550G/A**, располагающиеся в кодирующей части гена и приводящие к аминокислотным заменам (Leu37Phe и Val125Ile, соответственно) в последовательности рецептора [28]. Частоты полиморфных вариантов гена *ССКBR* в выборке пациентов, страдающих паническим расстройством, и контрольной выборке представлены в таблице 2. Частоты генотипов в выборках пациентов и контролей соответствуют равновесию Харди – Вайнберга для замены rs1805002 ($p > 0,1$).

Частота встречаемости замены **1550G/A** в выборке пациентов с паническими расстройствами, по сравнению с контролем, несколько повышена (табл. 2), однако после статистической обработки ассоциация признана недостоверной.

Нами показано достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля **109T** в выборке больных по сравне-

нию с контролем ($\chi^2 = 16,40$; $p = 0,00074$). Для данной замены частоты генотипов не соответствуют равновесию Харди – Вайнберга для контрольной выборки ($\chi^2 = 15,88$; $p = 0,00048$). Интересно отметить, что в контрольной выборке замены С/Т в положении 109 гена *ССКBR* найдено не было, тогда как частота этой замены в выборке больных составила 4,76% (шестеро из 63 пациентов с паническим расстройством оказались гетерозиготами). Наши результаты не позволяют говорить с уверенностью о роли аллеля Т в патогенезе панического расстройства, для этого необходимо увеличить выборку как пациентов, так и контрольной группы. Между тем в литературе не представлено работ по исследованию роли однонуклеотидной замены 109С/Т в этиологии ПР, ассоциация этой замены с развитием панического расстройства показана нами впервые. Известно, что наиболее мощным паникогенным действием обладают селективные агонисты именно $ССК_2$ -рецепторов, что позволяет предположить их ключевое положение в патологической тревожности, а генетически обусловленные изменения чувствительности этих рецепторов могут играть важную роль в генезе панического расстройства.

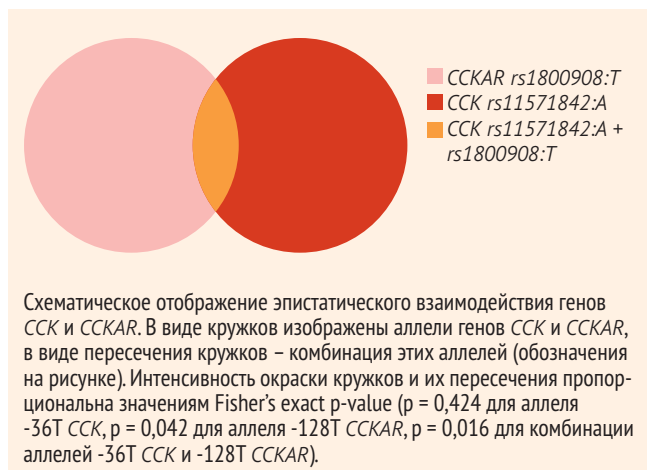
Рецепторы холецистокинина являются метаботропными рецепторами второго типа, их структура представляет собой семь трансмембранных α -спиралей, соединенных интра- и экстрацеллюлярными петлями. Исследуемая аминокислотная замена Leu37Phe приходится на экстрацеллюлярную петлю рецептора, участвующую в непосредственном взаимодействии с лигандом, и может оказывать влияние на эффективность работы лиганд-связывающих сайтов рецептора, что, в свою очередь, влияет на функционирование холецистокинергической системы в целом [29].

Поиск ассоциации комплексных генотипов генов *ССК*, *ССК1R* и *ССК2R* с часто повторяющимися паническими атаками

С помощью программного обеспечения APSampler 3.5.8. был проведен комплексный анализ полученных данных, целью которого являлось выявление комбинаций аллелей по семи исследованным локусам (-36С/Т *ССК*, -325G/A *ССК*, -81A/G *ССКАR*, -128G/T *ССКАR*, 984T/C *ССКАR*, 109C/T *ССКBR*, 1550G/A *ССКBR*), ассоциированных с развитием панического расстройства. Для определения достоверности выявленных ассоциаций использовался точный критерий Фишера.

В результате анализа была выявлена одна комбинация аллелей (-36Т *ССК*, -128Т *ССКАR*), достоверно чаще встречающаяся в выборке больных ПР, по сравнению с контрольной выборкой (p (Fisher's exact p-value) = 0,016, OR = 3,672, C.I. (95%) = [1,258–10,719]). Интересен тот факт, что достоверная ассоциация с ПР обнаружена нами только по локусу -128Т ($\chi^2 = 4,01$, $p = 0,045$; p (Fisher's exact p-value) = 0,0423), тогда как частота встречаемости замены -36С/Т достоверно не отличалась в группе больных ПР и контрольной группе ($\chi^2 = 0,12$, $p = 0,731$; p (Fisher's exact p-value) = 0,424). По-видимому, это может объясняться наличием эпистатического взаимодействия между рассматриваемыми генами (*ССК*, *ССКАR*). Данное взаимодействие схематически отображено в виде диаграммы Венна на рисунке.

Рисунок. Диаграмма Венна



Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительно более высоком уровне ассоциации комбинации аллелей -36T CCK, -128T CCKAR с развитием панического расстройства по сравнению с вкладом каждой из этих однонуклеотидных замен по отдельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные подтверждают возможный вклад полиморфизма генов холецистокинергической системы в развитии панического расстройства. Нами обнаружено достоверное увеличение частоты встречаемости однонуклеотидной замены 109C/T в гене CCKBR, а также отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости замен -81A/G и -128G/T в гене CCKAR и замены 1550G/A в гене CCKBR (статистически недостоверно) в выборке пациентов, страдающих паническими расстройствами, по сравнению с контролем. В целом эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными ранее в различных странах мира. Результаты анализа комплексных гаплотипов, ассоциированных с заболеванием, позволили установить роль комбинации аллелей -36T CCK, -128T CCKAR с развитием панического расстройства.

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

ЛИТЕРАТУРА

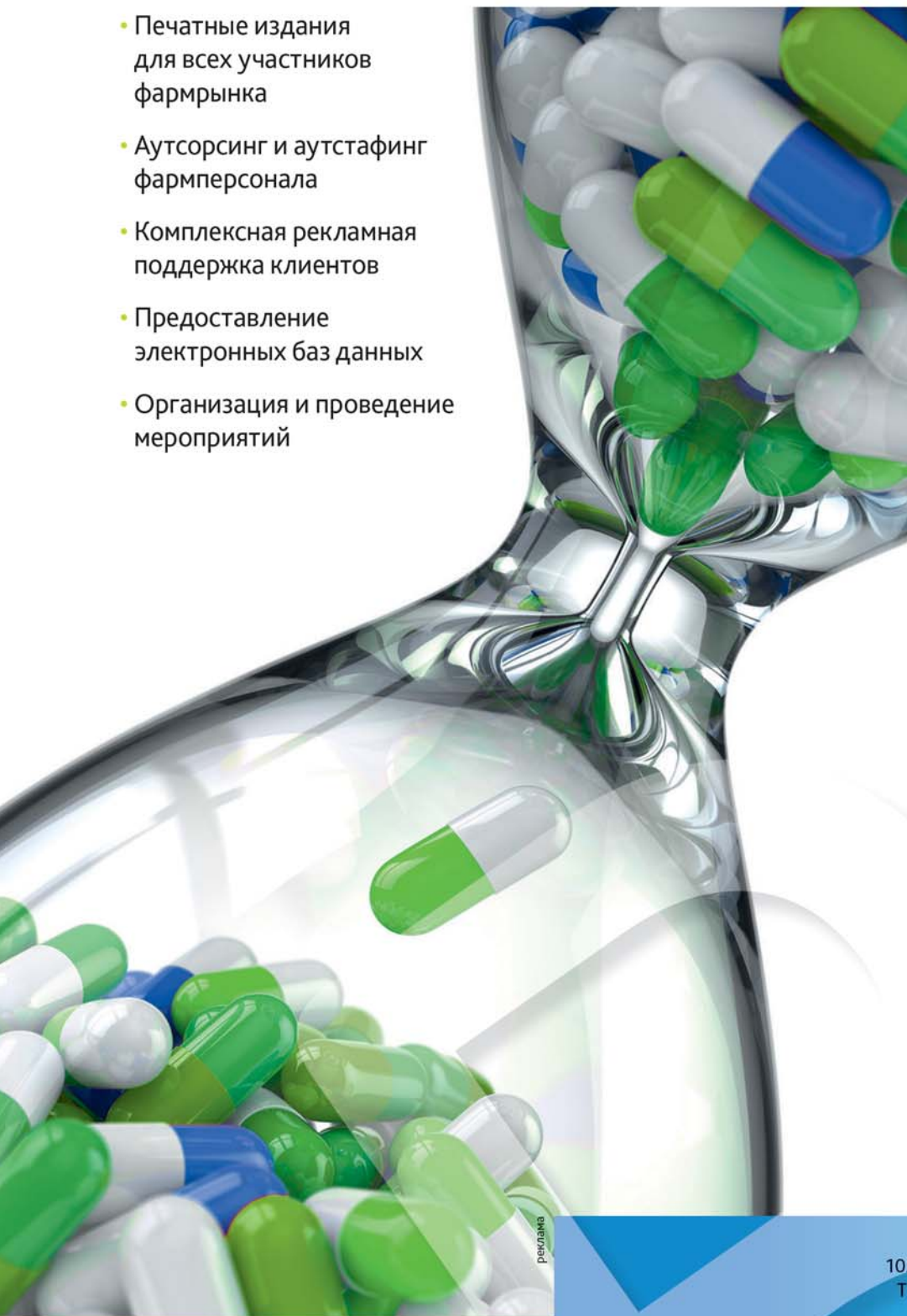
1. Memon MA. (2018, Mar. 21). Panic Disorder [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/287913-overview>.
2. Nutt DJ. Care of depressed patients with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(17): 23–27.
3. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU and Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(3): 413–420.
4. Hettema JM, Neale MC and Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 2001b, 158(10): 1568–1578.
5. Crowe RR, Noyes R, Pauls DL and Slymen D. A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40(10): 1065–1069.
6. Goldstein RB, Wickramaratne PJ, Horwath E and Weissman MM. Familial aggregation and phenomenology of 'early-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54(3): 271–278.
7. Hettema JM, Prescott CA, Kendler K.S. A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. *J Nerv Ment Dis*, 2001, 189(7): 413–20.
8. Rehfeld JF, Van Solinge WW. Co-transcription of the gastrin and cholecystokinin genes with selective translation of gastrin mRNA in a human gastric carcinoma cell line. *FEBS Letters*, 1992, 309: 47–50.
9. De Montigny C. Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 1989, 46: 511–517.
10. Bradwejn J, Koszycki D. Cholecystokinin and panic disorder: past and future clinical research strategies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2001, 234: 19–27.
11. Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И., Обухова М.Ф., Андреева Л.А. Долговременное действие пептидных регуляторов, отложенные и инверсные эффекты холецистокинина-4 и -3. *Медицинский академический журнал*, 2004, 4(1): 4–13.
12. Ashmarin IP, Danilova RA, Rudko OI, Obukhova MF, Andreeva LA. Long-term action of peptide regulators, delayed and inverse effects of cholecystokinin-4 and -3. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal*, 2004, 4 (1): 4–13.
13. Bradwejn J, Koszycki D, Couetoux du Tertre A, van Megen H, den Boer J and Westenberg H. The panicogenic effects of cholecystokinin-tetrapeptide are antagonized by L-365,260, a central cholecystokinin receptor antagonist, in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51: 486–493.
14. Shlik J, Vasar E and Bradwejn J. Cholecystokinin and psychiatric disorders: Role in aetiology and potential of receptor antagonists in therapy. *CNS Drugs*, 1997, 8: 134–152.
15. Favorov AV, Andreevskiy TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochis MF. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*, 2005, 171(4): 2113–2121.
16. Hansen TO. Cholecystokinin gene transcription: promoter elements, transcription factors and signalling pathways. *Peptides*, 2001, 22: 1201–1211.
17. Kadonaga JT, Briggs MR, Bell SP, Tjian R. Purification and biochemical characterization of the promoter-specific transcription factor, Sp1. *Science*, 1986, 234(4772): 47–52.
18. Wang Z, Valdes J, Noyes R, Zoega T and Crowe RR. Possible association of a cholecystokinin promoter polymorphism (CCK-36CT) with panic disorder. *Am J Med Genet*, 1998, 81: 228–234.
19. Hamilton SP, Slager SL, Helleby L, Heiman GA, Klein DF, Hodge SE, Wiessman MM, Fyer AJ, Knowles JA. No association or linkage between polymorphisms in the genes encoding cholecystokinin and the cholecystokinin B receptor and panic disorder. *Molecular Psychiatry*, 2001, 6: 59–65.
20. Hosing VG, Schimacher A, Kuhlensbaumer G, Freitag C, Sand P, Schlesiger C, Jacob C, Fritze J, Franke P, Rietschel M, Garritsen H, Nothen MM, Fimmers R, Stogbauer F, Deckert J. Cholecystokinin and cholecystokinin B receptor gene polymorphisms in panic disorder. *J Neural Transm Suppl*, 2004, 68: 147–56.
21. Koefoed P, Woldbye DP, Hansen TO, Hansen ES, Knudsen GM, Bolwig TG, Rehfeld JF. Gene variations in the cholecystokinin system in patients with panic disorder. *Psychiatr Genet*, 2010, 20(2): 59–64.
22. Коробейникова Л.А., Климов Е.А. Полиморфизм генов CCK, CCKAR и CCKBR у жителей Москвы. *Медицинская генетика*, 2010, 9(4): 40–43.
23. Korobeinikova LA, Klimov EA. Polymorphism of CCK, CCKAR and CCKBR genes in Moscow residents. *Meditsinskaya Genetika*, 2010, 9 (4): 40–43.
24. Miyasaka K, Yoshida Y, Matsushita S, Higuchi S, Shirakawa O, Shimokata H, Funakoshi A. Association of cholecystokinin-A receptor gene polymorphisms and panic disorder in Japanese. *Am J Med Genetics*, 2004, 127B: 78–80.
25. Miyasaka K, Takiguchi S, Funakoshi A. Cholecystokinin 1(A) receptor polymorphisms. *Current Topics in Medical Chemistry*, 2007, 7: 1205–1210.
26. Koefoed P, Hansen TV, Woldbye DP, Werge T, Mors O, Hansen T, Jakobsen KD, Nordentoft M, Wang A, Bolwin TG, Rehfeld GF. An intron 1 polymorphism in the cholecystokinin-A receptor gene associated with schizophrenia in males. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 120: 281–287.
27. Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Suzuki T. Linked polymorphisms (-333G>T and -286A>G) in the promoter region of the CCK-A receptor gene may be associated with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2001, 103(2–3): 147–55.
28. Wei J, Hemmings GP. The CCK-A receptor gene possibly associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 1999, 14: 67–70.
29. Ise K, Akiyoshi J, Horinouchi Y, Tsutsumi T, Isogawa K, Nagayva H. Association between the CCK-A receptor gene and panic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003, 118(1): 29–31.
30. Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Shiraishi H. Novel polymorphism in the promoter and coding regions of the human cholecystokinin B receptor gene: an association analysis with schizophrenia. *Am J Med Genet*, 1999, 88(9): 700–4.
31. Noble F, Wang S, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy KB, Hamon M, Roques BP. International Union of Pharmacology. XXII. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacol. Rev.*, 1999, 51: 745–781.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Аутсорсинг и аутстафинг 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

РАЗРАБОТКА ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ОСНОВЕ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ

В статье приводятся данные наблюдения 114 больных с первичной артериальной гипертензией (АГ) II стадии по классификации ВОЗ (2008 г.) и развитием осложнений, связанных с нарушением в системе гемостаза в зависимости от национальной принадлежности больных (мордва-мокша, русские) и носительства полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Наряду с традиционными клинико-инструментальными исследованиями, проводилась идентификация полиморфных генотипов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При анализе носительства полиморфных генотипов гена MTHFR выявлено достоверное преобладание промежуточных генотипов (в позиции 677 генотип СТ – 88%, в позиции 1298 генотип АС – 66%) независимо от национальной принадлежности больных АГ. Носительство «неблагоприятных» генотипов TT гена MTHFR позиции 677 преобладает у мужчин мордва-мокша (20%) по сравнению с больными русской национальности. В течение 3-летнего наблюдения 12% больных с АГ (6,9% мордва-мокша и 5,1% – русской национальности) перенесли острый инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Кардиоваскулярные осложнения (ИМ/ОНМК) встречались в 1,5 раза чаще у больных мордовской национальности, чем у больных с АГ русской национальности. ИМ встречался в 3 раза чаще у мужчин мордва-мокша, чем у больных с АГ русской национальности. Носители «неблагоприятных» генотипов TT гена MTHFR в позиции 677 мужчины мордва-мокша с АГ в 100% получили осложнение в виде ИМ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ген метилентетрагидрофолатредуктазы, кардиоваскулярные осложнения, национальность, пол.

T.A. DEGAeva, L.N. GONCHAROVA, I.V. SYCHEV
N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk

DEVELOPMENT OF ADDITIONAL CRITERIA FOR DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WHO ARE CARRIERS OF THE METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE POLYMORPHISM

The article provides data on 114 patients with stage 2 primary arterial hypertension (AH) according to the WHO classification (2008) and the development of complications associated with hemostasis violations depending on the nationality of patients (Mordva-Moksha, Russians) and polymorphism methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene carrier state. Polymorphic genotypes were identified using polymerase chain reaction (PCR) along with traditional clinical and instrumental studies. The analysis of MTHFR gene polymorphic genotypes carriage showed a significant predominance of intermediate genotypes (88% – CT genotype at position 677, 66% – AC genotype at position 1298) regardless of nationality of patients with AH. The carriage of “unfavourable” TT genotypes of MTHFR gene at position 677 prevails in men of the Mordva-Moksha (20%) as compared with the patients of Russian nationality. During a 3-year follow-up, 12% of patients with AH (6.9% of Mordva-Moksha and 5.1% of Russian) suffered acute myocardial infarction (MI) or acute cerebrovascular accident (ACVA). Cardiovascular complications (MI/ACVA) developed 1.5 times more often in Mordva patients than in patients with AH of Russian nationality. IM occurred 3 times more often in Mordva-Moksha men than in patients with AH of Russian nationality. The Mordva-Moksha men with AH, who were carriers of the “unfavourable” TT genotypes of MTHFR gene at position 677, developed a complication in the form of MI in 100% cases.

Keywords: arterial hypertension, methylenetetrahydrofolate reductase gene, cardiovascular complications, nationality, sex.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на разработку и внедрение в практическое здравоохранение национальных и клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных артериальной гипертензией (АГ), статистика развития осложнений в Российской Федерации остается на высоком уровне [1, 2]. Повышенные цифры артериального давления (АД), нарушения в системе гемостаза у больных с АГ являются фак-

торами, приводящими к развитию фатальных и нефатальных осложнений. Поэтому АГ была и остается заболеванием, являющимся основным фоном развития осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [3–5]. Данные осложнения снижают качество жизни больных, приводят к выраженной инвалидизации. Необходимо отметить и экономические затраты со стороны государства [3, 4, 6]. В патогенезе развития ИМ и ОНМК, наряду с нарушением

гемодинамических факторов, большую роль играют нарушения в системе гемостаза. При АГ повышенная склонность к тромбообразованию происходит за счет дисбаланса и активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Наиболее часто это связано с генетической предрасположенностью и, в частности, с носительством вариантов генотипов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в позициях С677Т и А1298С [7]. При носительстве гомозиготного генотипа 677Т, а также при сочетании гетерозиготного генотипа АС гена MTHFR в позиции 1298 и гетерозиготного генотипа СТ гена MTHFR в позиции 677Т происходит повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови и снижение уровня фолата [5, 8]. В литературных источниках представлено достаточное количество работ, где гомоцистеин оценивают как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [9–12] и, в частности, как фактор риска развития ишемической болезни сердца, ИМ, ОНМК [6, 7, 13, 14] вследствие влияния на гиперкоагуляцию и усиление процессов тромбогенеза [11, 14, 15]. Проводимые ранее исследования по программе «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Республике Мордовия» выявили пол-специфичные особенности носительства генотипов гена MTHFR у больных АГ в Республике Мордовия [16–18], характерные для лиц мужского пола мордовской национальности, но анализа развития осложнений у данной категории больных не проводилось.

Целью данной работы явился анализ прогностической значимости развития осложнений (инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения) у больных артериальной гипертензией в зависимости от носительства генотипов гена метилентетрагидрофолатредуктазы и национальной принадлежности больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 114 пациентов АГ с II стадией по классификации ВНОК-2008 (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), проживающих на территории Zubovo-Полянского района Республики Мордовия и обратившихся в амбулаторно-поликлиническую сеть Центральной районной больницы и консультативную поликлинику Мордовской клинической больницы г. Саранска. Группу обследованных составили 49,0% больных АГ русской национальности и 51,0% больных АГ, относящихся к этнической группе мордва-мокша мордовской национальности. В каждой группе больных АГ русской и мордовской национальности отмечено преобладание больных женского пола (74 и 73%) по отношению к больным мужского пола. В исследование не включались больные с перенесенным инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения и нарушением ритма. Все больные с АГ наблюдались в течение 3 лет.

Группы были репрезентативны по возрастно-половому критерию, гемодинамическим, эхокардиографическим параметрам и показателям свертывающейся системы крови ($p > 0,05$).

Средний возраст русских пациентов АГ ($n = 56$) составил $49,2 \pm 3,0$ года, средний уровень САД – $164,7 \pm 25,3$ мм рт. ст., а ДАД – $98,2 \pm 13,8$ мм рт. ст., средняя ЧСС составила $80,2 \pm 12,1$ в минуту; средние показатели липидного спектра: ХС – $5,2 \pm 0,7$ ммоль/л, ТГ – $1,9 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНП – $2,8 \pm 0,7$ ммоль/л; средние показатели свертывающейся системы крови: ПТИ – $90,9 \pm 8,5\%$, фибриноген – $3,8 \pm 0,73$ г/л, свертываемость – $4,9 \pm 1,1$ мин, кровоточивость – $1,7 \pm 0,8$ мин; средние показатели эхокардиографических параметров: ЛП – $2,8 \pm 0,7$ см, КСР – $2,7 \pm 0,7$ см, КДР – $4,7 \pm 0,6$ см, ЗСЛЖ – $1,3 \pm 0,1$ см, МЖП – $1,3 \pm 0,2$ см, ФВ – $56,6 \pm 6,1\%$.

В патогенезе развития ИМ и ОНМК, наряду с нарушением гемодинамических факторов, большую роль играют нарушения в системе гемостаза

Средний возраст пациентов АГ мордовской национальности ($n = 58$) составил $49,7 \pm 3,8$ года, средний уровень САД – $167,7 \pm 31,0$ мм рт. ст., ДАД – $100,4 \pm 15,7$ мм рт. ст., средняя ЧСС – $78,09 \pm 13,3$ в минуту, средние показатели липидного спектра: ХС – $5,3 \pm 0,9$ ммоль/л, ТГ – $1,9 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНП – $2,8 \pm 0,6$ ммоль/л; средние показатели свертывающейся системы крови: ПТИ $94,0 \pm 7,7\%$, фибриноген – $3,9 \pm 0,7$ г/л, свертываемость – $4,7 \pm 0,9$ мин, кровоточивость – $1,4 \pm 0,6$ мин; средние показатели эхокардиографических параметров: ЛП – $3,0 \pm 0,9$ см, ЗСЛЖ – $1,1 \pm 0,1$ см, МЖП – $1,2 \pm 0,1$ см, КСР – $3,1 \pm 1,0$ см, КДР – $5,0 \pm 0,7$ см, ФВ $55,2 \pm 8,2\%$.

Диагностика АГ, ее стадия проводилась на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования согласно принятой классификации АГ. Всем пациентам с АГ было проведено ЦДС сонных сосудов для выявления степени развития атеросклеротического процесса с расчетом индекса ТИМ или степени сужения атеросклеротической бляшки. Гемодинамически значимых изменений у обследованных пациентов выявлено не было. Наряду с традиционными клинко-инструментальными исследованиями, проводилась идентификация полиморфных генотипов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории ГБУЗ РМ «МРКБ».

У всех пациентов на проводимые исследования было получено информированное согласие.

Конечной точкой данного исследования явилось выявление развития осложнений, таких как инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения.

Контрольную группу составили 100 здоровых лиц, являющихся коренными жителями Zubovo-Полянского района, без клинических и лабораторно-инструментальных признаков сердечно-сосудистой патологии, относящихся к первой группе по диспансеризации населения и не имеющих в родстве первой линии родственников с АГ, ИМ, нарушением ОНМК. В данную группу вошли волонтеры мордовской ($n = 50$) и русской ($n = 50$) национальности – как мужского, так и женского пола, по возрастному критерию сопоставимые с больными АГ.

Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи стандартного пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10.0 (США). Количественные данные были представлены в виде среднеарифметического значения (M) и его стандартного отклонения ($\pm SD$). Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей. Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных маркеров соответствовало уравнению Харди – Вайнберга. Для оценки достоверности различий количественных данных при нормальном распределении использовался критерий t – Стьюдента и ранговый U -критерий Манна – Уитни при ненормальном распределении. В качестве критерия согласия при проверке гипотез о распределении качественных признаков в группах определялся критерий χ^2 и отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (CI). Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выявления групп риска у больных с АГ в плане прогнозирования развития осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием, было проведено исследование по выявлению носительства вариантных генотипов гена MTHFR. При анализе распределения полиморфных генотипов гена MTHFR была выявлена наиболее частая встречаемость промежуточных генотипов как в позиции 677 (СТ генотип – 88%), так и в позиции 1298 (АС генотип 66%) независимо от гендерной и национальной принадлежности. В то же время отмечается пол-специфичность носительства неблагоприятных генотипов. Так, генотип ТТ гена MTHFR позиции 677 выявлен у 20% мужчин АГ мордва-мокша и у 2,5% женщин АГ русской национальности. Анализ распределения полиморфных вариантов гена MTHFR в позиции 677 у здоровых лиц с нормальным уровнем АД (АД < 130/80 мм рт. ст.) не выявил носительства «неблагоприятных» генотипов ни у лиц мужского или женского пола, ни в зависимости от национальной принадлежности. Носительство «неблагоприятного» генотипа СС гена MTHFR в позиции 1298 достоверно чаще встречалось у мужчин АГ русской (33,7%) и мордовской (27%) национальности по сравнению с женщинами АГ русской (19,2%) и мордовской (2,3%) национальности. У здоровых лиц с нормальным уровнем АД носительство генотипа СС гена MTHFR в позиции 1298 достоверно преобладало у лиц мордовской национальности – как у мужчин (27,3%), так и у женщин (14,7%), по сравнению со здоровыми лицами русской национальности (14,2 и 0% соответственно).

Для оценки влияния на повышенную склонность к тромбообразованию и возможного влияния на развитие тромбогенных осложнений у больных с АГ был проведен анализ χ^2 с вычислением отношения шансов, указывающий на повышенный риск развития кардиоваскулярных осложнений. Больные с АГ – носители промежуточного генотипа СТ гена MTHFR в позиции 677 – имеют OR, рав-

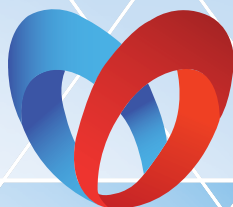
ный 4,05 (CI = 1,87–8,79) при $\chi^2 = 14,73$ и $p = 0,0006$, что указывает на повышенный риск возможности развития осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием: ИМ или ОНМК. При анализе склонности к данным осложнениям относительно национальной принадлежности больных с АГ было выявлено, что для лиц мордовской национальности – носителей генотипа СТ гена MTHFR в позиции 677 OR равен 14,4 (CI = 3,71–56,19) при $\chi^2 = 6,35$ и $p = 0,01$, подтверждающим OR = 8,67 (CI = 1,39–53,85) при $\chi^2 = 6,33$ и $p = 0,04$ для мужчин АГ и OR = 13,00 (CI = 1,32–127,72) при $\chi^2 = 10,36$ и $p = 0,006$ для женщин АГ мордовской национальности.

При оценке распределения полиморфных вариантов гена MTHFR в позиции 1298 для выявления склонности к развитию осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием, также проведен расчет отношения шансов, и было выявлено, что только для лиц мордовской национальности – носителей «неблагоприятного» генотипа СС имеется повышенный риск развития кардиоваскулярных осложнений, где OR = 9,43 (CI = 1,10–81,01) при $\chi^2 = 4,87$ и $p = 0,03$ за счет больных мужского пола данной национальности, где OR = 10,57 (CI = 0,51–217,76) при $\chi^2 = 5,89$ и $p = 0,02$.

С целью выявления критериев группы риска у больных с АГ в плане развития тромбогенных осложнений все больные наблюдались от момента начала исследования в течение трех лет. За время динамического наблюдения у 12% больных с АГ (4% мужчин и 8% женщин) в 7,8% случаев развился ИМ и 4,2% пациентов перенесли ОНМК. В группе больных с АГ, получивших осложнения, 6,9% были больные мордовской национальности и 5,1% – пациенты русской национальности. При рассмотрении количества осложнений в зависимости от общего числа больных с АГ относительно национальной принадлежности выявлено, что количество пациентов мордва-мокша, получивших осложнения, составило 14%, и 9% – пациенты русской национальности.

При анализе распределения полиморфных генотипов гена MTHFR была выявлена наиболее частая встречаемость промежуточных генотипов как в позиции 677 (СТ генотип – 88%), так и в позиции 1298 (АС генотип 66%) независимо от гендерной и национальной принадлежности

ИМ развился у троих пациентов АГ мужского пола национальности мордва-мокша – носителей «неблагоприятного» генотипа ТТ гена MTHFR в позиции 677, где у двух пациентов носительство генотипа ТТ (677) сочеталось с носительством генотипа АС гена MTHFR в позиции 1298 и у одного пациента выявлено сочетание носительства двух «неблагоприятных» генотипов ТТ и СС гена MTHFR в позиции 677 и 1298. Также ИМ развился у одного пациента мужского пола русской национальности с носительством сочетания гетерозиготных генотипов СТ (677) и АС (1298) гена MTHFR. В течение трех лет ИМ развился у четырех



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru

женщин с АГ мордовской национальности – носителей сочетания гетерозиготных генотипов гена MTHFR в позициях 677 (СТ) и 1298 (АС) и двух больных с АГ русской национальности с носительством «неблагоприятного» генотипа ТТ (677) и генотипа АС (1298) в одном случае и носительством сочетания гетерозиготных генотипов АС (677) и СТ (1298) во втором случае. ОНМК произошло у троих женщин с АГ русской национальности и одного пациента мужского пола мордовской национальности с носительством сочетания двух гетерозиготных генотипов СТ и АС гена MTHFR в позиции 677 и 1298.

Анализ развития осложнений относительно гендерной принадлежности обследованных больных АГ и наблюдаемых в течение трех лет указывает на более частую встречаемость развития ИМ по сравнению с ОНМК как в группе мужчин (80 и 20% соответственно), так и в группе женщин (66,6 и 33,3% соответственно). Что касается национальной принадлежности больных с АГ, в данном исследовании выявлено:

1. Кардиоваскулярные осложнения (ИМ/ОНМК) встречались в 1,5 раза чаще у больных мордовской национальности, чем у больных с АГ русской национальности.
2. Развитие инфаркта миокарда у больных с АГ мордовской национальности встречалось в 3 раза чаще

у мужчин и в 2 раза чаще у женщин по сравнению с частотой развития инфаркта миокарда у больных АГ русской национальности.

3. Выявлено наиболее частое носительство «неблагоприятного» генотипа ТТ у мужчин с АГ мордво-мокша (20%) по отношению к больным с АГ (0%) и здоровым лицам (0%) – представителям русской национальности.
4. У мужчин с АГ мордовской национальности – носителей «неблагоприятных» генотипов ТТ гена MTHFR в течение трех лет в 100% случаев развились осложнения в виде ИМ.

Таким образом, дополнительными критериями прогноза развития осложнений, связанных с повышенным тромбообразованием у больных с АГ, особенно характерных для пациентов мужского пола мордовской национальности, по данным проведенного исследования, может быть носительство сочетания промежуточного генотипа СТ или носительство ТТ генотипа гена MTHFR в позиции 677 в сочетании с носительством промежуточного генотипа АС гена MTHFR в позиции 1298.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 2017. 170 с. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf (дата обращения: 04.04.2018). / Healthcare in Russia. 2017: statistics digest of Rosstat. M., 2017. 170 p. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf (reference date: 04/04/2018).
2. Руководство по кардиологии в четырех томах. Т. 3: Заболевания сердечно-сосудистой системы (I). Под ред. акад. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. 864 с. / Guide for cardiology in four volumes. T. 3: cardiovascular diseases (I). Edited by Acad. Chazov E.I. M.: Practice, 2014. 864 p.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. Рекомендации по артериальной гипертензии 2007: текст, контекст и размышления. *Кардиология*, 2008, 2: 97–112. / Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Willevalde SV. Guidelines for arterial hypertension 2007: text, context and reflections. *Kardiologiya*, 2008, 2: 97–112.
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник*, 2010, 1: 5–11. / Chazova IE, Ratova LG. Hypertensive disease: since A.L. Myasnikov to the present day. *Kardiologichesky Vestnik*, 2010, 1: 5–11.
5. Chalmers J, Chapman N. Challenges for the prevention of primary and secondary stroke: the importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk. *Blood pressure*, 2001, 10: 344–351.
6. Kearney PM, Whelton ML, Reynolds K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, 2005, 365(9455): 217–223. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
7. Markus HS, Alberts MJ. Update on genetics of stroke and cerebrovascular disease 2005. *Stroke*, 2006, 37(2): 288–290. doi: 10.1161/01.STR.0000200449.58684.8a.
8. Dekou V et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis*, 2001, 154(3): 659–666. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00522-0.
9. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 862–77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791559>.
10. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol*, 2016, 8(1): 1–23. doi: 10.4330/wjv.v8.i1.1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839654>.
11. Genser D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Reviews and Reports*, 2003, 24(5): 253–258. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/457621>.
12. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine. *Progress in Cardiovascular Nursing*, 2002, 17: 35–41. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/431275>.
13. Федин А.И. и др. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт*, 2002, 6: 24–28. / Fedin AI. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im. S.S. Korsakova. Insult*, 2002, 6: 24–28.
14. Abu-Amro KK, Wyngaard CA, Dzimiri N. Prevalence and role of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C³ T and 1298 A³ C polymorphisms in coronary artery disease in Arabs. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127: 1349–1352. doi: <https://www.bmj.com/content/331/7524/1053/related>.
15. Alam MA et al. Association of polymorphism in the thermolabile 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia with coronary artery disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2008, 310(1–2): 111–117. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074111>.
16. Гончарова Л.Н., Дегаяева Т.А. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы у больных артериальной гипертензией в Республике Мордовия. Теоретические и прикладные аспекты современной науки: сб. науч. тр. по мат-лам Междуна. науч.-практ. конф. Белгород, 2014: 218–221. / Goncharova LN, Degayeva TA. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with arterial hypertension in the Republic of Mordovia. Theoretical and applied aspects of modern science: collection of scientific papers on the materials of the International Scientific-Practical Conf. Belgorod, 2014: 218–221.
17. Гончарова Л.Н. и др. Изучение генов тромбогенеза у лиц артериальной гипертензией титульного населения Республики Мордовия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009, 8(4). / Goncharova LN. Study of thrombogenesis genes in persons with arterial hypertension who are the titular population of the Republic of Mordovia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2009, 8 (4).
18. Постнов А.Ю. и др. Изучение генетических маркеров тромбоза у лиц с артериальной гипертензией титульного населения Республики Мордовия. *Архив патологии*, 2009, 71(4): 34–36. Postnov AYU, et al. Study of thrombosis genetic markers in persons with arterial hypertension who are the titular population of the Republic of Mordovia. *Arkhiv Patologii*, 2009, 71 (4): 34–36.
19. Cappuccio F et al. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. *Atherosclerosis*, 2002, 164(1): 95–102. doi: 10.1016/S0021-9150(02)00024-2.



IV московский городской съезд педиатров

17–19 октября 2018 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

Мультидисциплинарный подход. Знать и не бояться

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках Съезда пройдёт представление педиатрических
лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Repродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции



ООО «КСТ Интерфорум»

г. Москва, Обручева 30/1, стр. 2

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе

Петрайкина Елена Ефимовна

телефон: +7 (903) 170-23-69

электронная почта: PetrayaykinaEE@zdrav.mos.ru

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

На сегодняшний день во всем мире «золотым стандартом» диагностики внематочной беременности (ВБ) признано исследование сыворотки крови на β -ХГЧ в сочетании с трансвагинальной эхографией для уточнения локализации трофобласта. Внематочная беременность занимает первое место среди гинекологических заболеваний по числу диагностических ошибок, особенно на ранней стадии. Поскольку ВБ представляет собой опасное для жизни гинекологическое заболевание и ее частота увеличивается, было проведено данное исследование.

Цель исследования. Провести анализ дефектов оказания медицинской помощи больным с ВБ на амбулаторно-поликлиническом этапе и разработать оптимизированный подход для оказания первичной медицинской помощи пациенткам с ВБ. **Материал и методы.** Ретроспективный анализ у 194 пациенток с подтвержденной ВБ по данным медицинской документации и проспективный анализ качества медицинской помощи у 332 пациенток с подозрением на ВБ с учетом выявленных дефектов согласно оптимизированному подходу.

Результаты. Использование оптимизированного подхода в диагностике ВБ позволяет увеличить эффективность диагностики ВБ на первом визите с 27,1 до 76,1% и существенно повышает качество оказания первичной медицинской помощи при ВБ. **Заключение.** Первый визит за медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническое звено является самым важным в алгоритме (в процессе) диагностики ВБ и представляет собой значительный «резерв» для диагностики прогрессирующих и неосложненных ее форм.

Ключевые слова: внематочная беременность, ретроспективный анализ, оптимизированный подход в диагностике внематочной беременности.

S.S. RAMAZANOVA, I.B. MANUKHIN, MD, Prof., A.L. TIKHOMIROV, MD, Prof., S.V. FIRICHENKO, MD

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
OPTIMIZATION OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH ECTOPIC PREGNANCY AT THE PREHOSPITAL STAGE

To date, throughout the world, a gold standard for the diagnosis of ectopic pregnancy has been recognized as a study of serum at β -hCG in combination with transvaginal echography. Ectopic pregnancy takes the first place among gynecological diseases in terms of the number of diagnostic errors, especially at an early stage.

Purpose of the study. Analyze the defects in the provision of medical care to patients with ectopic pregnancy at an outpatient and outpatient stage and develop an optimized approach for providing primary care to patients with ectopic pregnancy.

Material and methods. A retrospective analysis of 194 patients with confirmed ectopic pregnancy according to medical records and a prospective analysis of the quality of care in 332 patients with suspected ectopic pregnancy, taking into account the identified defects according to the optimized approach.

Results. Using an optimized approach in the diagnosis of ectopic pregnancy, it is possible to increase the efficiency of diagnosis on the first visit from 27,1% to 76,1%, and significantly improves the quality of primary care.

Keywords: Ectopic pregnancy, Retrospective analysis, Optimized approach in the diagnosis of ectopic pregnancy.

ВВЕДЕНИЕ

Внематочная беременность (ВБ) – острое гинекологическое заболевание, являющееся распространенной причиной госпитализации и смертности у женщин репродуктивного возраста. В структуре материнской смертности в мире ВБ занимает до 10%. Доля ВБ в структуре материнской смертности в РФ существенно снизилась: с 5,7% в 2005 г. до 3,8% в 2015 г. Однако каждый год в нашей стране несколько женщин погибают от ВБ [1]. За последнее десятилетие отмечена тенденция к неуклонному росту частоты ВБ во всем мире: так, в 50–60-х гг. XX в. частота ВБ составляла в среднем 0,4%, а в наши дни, по некоторым данным, достигает 2,4%, а среди беременных

после ЭКО – до 5% [2]. Указанную тенденцию связывают с ростом воспалительных заболеваний гениталий и увеличением частоты использования вспомогательных репродуктивных технологий [3]. Сегодня во всем мире «золотым стандартом» диагностики ВБ признано исследование сыворотки крови на β -субъединицу хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в сочетании с трансвагинальной эхографией для уточнения локализации трофобласта. К сожалению, нет ни одного клинического признака, способного исключить диагноз ВБ [4]. Прогресс в области медицинских технологий значительно расширил возможности диагностики ВБ. Вместе с тем ВБ занимает первое место среди гинекологических заболеваний по числу диагностических ошибок, особенно на

ранней стадии. Как известно, длительность этапа прогрессирования трубной беременности зависит от ее расположения в том или ином отделе трубы, в среднем составляя от 4 до 6 недель беременности. Определение β -ХГЧ играет главную роль в установлении факта наличия беременности. Исследования показали, что при нормально прогрессирующей маточной беременности уровень β -ХГЧ обычно повышается более чем на 50% (в среднем 63–66%) в течение 48 часов наблюдения. ВБ, как правило, связана с приростом β -ХГЧ не более чем на 53% или его снижением. Быстрое снижение концентрации β -ХГЧ в течение 2 дней, обычно на 21–35% или более, указывает на самопроизвольный аборт или разрешающуюся эктопическую беременность [5]. Вместе с тем высокая диагностическая полезность количественного определения β -ХГЧ при подозрении на ВБ является спорной. С этой точки зрения, в амбулаторных условиях, особенно при условии необходимости быстрого решения вопроса о госпитализации пациентки в стационар, первостепенное значение приобретает применение экспресс-тестов на β -ХГЧ. Конечно, сывороточный β -ХГЧ является более чувствительным тестом, чем мочевой тест, но отрицательный результат и того и другого, по сути, исключает беременность [6]. Актуальность проблемы оптимизации медицинской помощи при ВБ на догоспитальном этапе обусловлена высокой частотой первичного обращения пациенток с ВБ в амбулаторное звено, а также значительной частотой диагностических ошибок и, как следствие, несвоевременной госпитализацией для оперативного лечения. Повысить качество оказания медицинской помощи пациенткам с ВБ можно путем снижения диагностических ошибок в основном на догоспитальном этапе. Поскольку ВБ представляет собой опасное для жизни гинекологическое заболевание и ее частота увеличивается, было проведено данное исследование.

Цель исследования – анализ дефектов медицинской помощи больным с ВБ на амбулаторно-поликлиническом этапе и оптимизация оказания первичной медицинской помощи пациенткам с ВБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в два этапа. На первом, ретроспективном, проведен анализ дефектов медицинской помощи на догоспитальном этапе у пациенток, перенесших ВБ. Такой анализ обычно проводится для оценки особенностей течения заболевания, а также эффективности и своевременности лечебно-диагностических мероприятий. Исследование производилось по нескольким лечебным учреждениям: городская поликлиника №154 МСЧ №51 CAO г. Москвы, Можайская ЦРБ МО, ЖК Химкинского района г. Москвы. Критерием включения в ретроспективное исследование был подтвержденный диагноз ВБ, установленный на амбулаторном этапе или в стационаре по данным медицинской документации за 2013–2016 гг. Число включенных составило 194 пациентки. После анализа был разработан оптимизированный подход по повышению качества медицинской помощи на

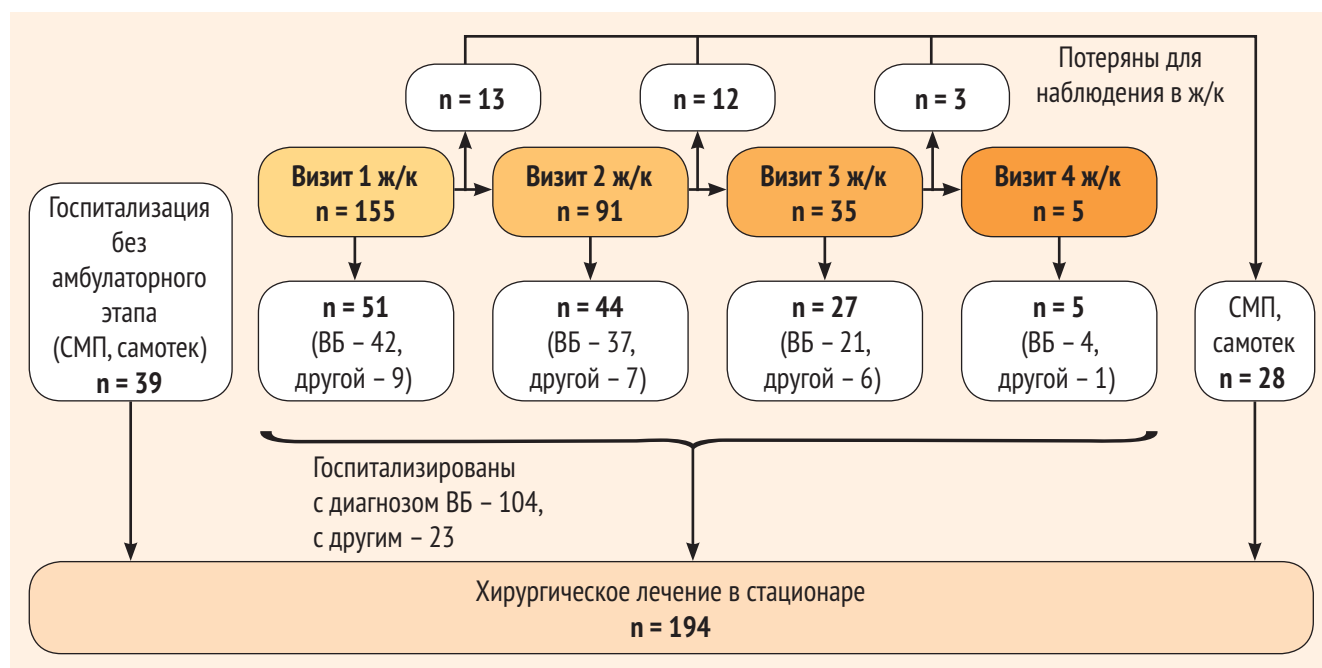
амбулаторном этапе пациенткам с ВБ. Эффективность предложенных мер по оптимизации и повышению качества первичной медицинской помощи пациенткам с эктопической беременностью в условиях женской консультации была изучена путем проведения проспективного клинического исследования, в которое с 2016 по 2017 г. было включено 332 пациентки. Критериями включения были сочетание любого из перечисленных симптомов (влагалищного кровотечения, абдоминального болевого синдрома любой интенсивности, задержки менструации более 7 дней) с наличием позитивного теста на β -ХГЧ в день обращения. Оценка результатов была проведена через один год от их внедрения в практику. В ретроспективном исследовании анализ качества оказания медицинской помощи проведен во всех случаях ВБ (194 пациентки). В проспективном исследовании анализ проведен у пациенток с подтвердившимся диагнозом ВБ (71 пациентка).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках ретроспективного исследования детально проанализировано 194 клинических случая подтвержденной эктопической беременности с 2013 по 2016 г. В 39 (20%) случаях пациентки были госпитализированы сразу в стационар, минуя амбулаторное звено медицинской помощи (СМП, самообращение), и диагноз был установлен уже в стационаре. Так как ВБ относится к острым гинекологическим заболеваниям, случаи экстренной госпитализации в связи с остро появившейся симптоматикой при этой патологии будут иметь место всегда. Тем не менее 155 (80%) пациенток обратились на амбулаторном этапе за медицинской помощью в женские консультации. До момента госпитализации в стационар эти пациентки совершили от 1 до 4 амбулаторных визитов. Дефекты оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе оценивались преимущественно в отношении этой группы. Из них 104 пациенткам диагноз «внематочная беременность» был установлен в женской консультации, и они были направлены в стационар. 23 пациентки госпитализированы с другими направительными диагнозами, а ВБ была установлена только в стационаре. Из 155 пациенток, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику, 28 (18,1%) диагноз ВБ не был установлен, или они были потеряны для наблюдения. В дальнейшем эти женщины госпитализировались в стационар бригадой скорой помощи или поступили самотеком (рис. 1).

Таким образом, из 155 пациенток, обратившихся за первичной медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническое звено, всего госпитализировано было 127: с диагнозом «внематочная беременность» 104 пациентки, 23 пациентки с другими диагнозами (ВЗОМТ, угрожающий выкидыш, аномальное маточное кровотечение, апоплексия яичника) и потеряно для наблюдения 28 больных с ВБ.

Наиболее распространенной жалобой у 124 (80,0%) была боль в животе различной интенсивности, у 122 пациенток (59,3%) имело место вагинальное кровотечение,

Рисунок 1. Диагностический путь 194 пациенток с ВБ (ретроспективное исследование)

у 56 (33,5%) отмечалась задержка менструации более 7 дней. Вегетативные симптомы (головокружение, синкопальные состояния) без нарушений гемодинамики (шока) отмечались у 10 (6,5%). Обращает внимание, что нарушения стула, а также рвота встречались редко (3,9%), но если они не сочетались с другими симптомами (4 пациентки), то они первично обращались к терапевту. Продолжительность задержки менструации была разной, однако в большинстве случаев не превышала 21 дня.

У части пациенток, обратившихся в женскую консультацию, наряду с предъявляемыми жалобами, был доступен результат экспресс-теста мочи на беременность. Согласно записям в амбулаторных картах, всего самостоятельное тестирование на β -ХГЧ провели до обращения к врачу 50 (32,3%). Количественное определение β -ХГЧ в сыворотке иммуноферментным методом в экстренном порядке с получением результата в тот же день в условиях женской консультации не было доступно. Результат мог быть получен только на следующий рабочий день. Нами проанализированы результаты УЗИ, выполненного на первом визите. Было изучено, насколько информация о результате теста мочи на β -ХГЧ у пациентки влияет на информативность и диагностическую точность ультразвукового исследования при диагностике ВБ (обнаружении прямых и косвенных эхографических признаков ВБ). Результат сыровоточного теста β -ХГЧ на первом визите не был доступен ни у одной пациентки, зато у 50 пациенток имелись данные о позитивном качественном тесте β -ХГЧ в моче. Из них 36 было выполнено УЗИ, остальные ультразвуковые исследования выполнены пациенткам, у которых не был известен результат теста β -ХГЧ (табл. 1). Успешная визуализация эктопического трофобласта при его наличии составляет, по нашим данным, 72,2% в отли-

чие от 37,2% в случаях, когда врачу неизвестен результат теста. Таким образом, результатом в данном исследовании является то, что диагностическая ценность ультразвука у пациенток с подозрением на эктопическую беременность существенно повышается, почти в два раза, если врач выполняющий исследование знает о позитивном результате теста на β -ХГЧ.

Также, по нашим наблюдениям, основной жалобой у большинства больных с эктопической беременностью является болевой синдром, который часто характеризуется незначительной выраженностью. Однако именно боль в большинстве случаев мотивирует женщин на обращение за экстренной медицинской помощью. Как известно, прогрессирующая ВБ характеризуется мнимым благополучием пациентки, но сопровождается постепенными изменениями в трубе из-за развития плодного яйца. Женщинам с болевым синдромом, как правило, выполняется УЗИ в срочном порядке. Однако анализ амбулатор-

Таблица 1. Результаты ультразвуковой диагностики на первом визите с учетом теста мочи на β -ХГЧ на момент исследования

Условия проведения УЗИ (n = 79)*	Результаты УЗИ (диагноз ВБ установлен)
Врачу известен «позитивный» результат теста мочи на β -ХГЧ (n = 36)	26 из 36 (72,2%)
Врачу неизвестен результат теста мочи на β -ХГЧ или «сомнительный» (n = 43)	16 из 43 (37,2%)

* Исследование трансвагинальным датчиком.

Таблица 2. Влияние оценки жалобы на боль в животе на эффективность диагностики ВБ на первом визите

Пациентки с жалобами на боль в животе или области таза (n = 124)	Диагноз ВБ установлен на 1 визите
Направлены на УЗИ в экстренном порядке (n = 58)	37 из 58 (72,4%)
Направлены на УЗИ в плановом порядке* (n = 66)	0 из 66

* NB! Из них 3 пациентки отрицали наличие половых сношений последние 2 месяца, а 3 пациентки использовали контрацепцию: 1 – КОК, 3 – ВМК.

ных карт показал, что при незначительной его выраженности врач часто ограничивается гинекологическим осмотром и, не выявив очевидной патологии, назначает УЗИ в плановом порядке. Был проведен простой ретроспективный анализ эффективности диагностики ВБ на первом визите в зависимости от интерпретации жалобы на болевой синдром врачом женской консультации в пользу проведения дальнейшей диагностики, в частности УЗИ в экстренном порядке. В данном случае не проводилась дифференцировка боли по ее интенсивности, а учитывался сам факт наличия жалобы (табл. 2).

Анализ медицинской помощи показал, что диагноз установлен в день обращения только у 27,1% пациенток с ВБ. Трансвагинальное УЗИ и тест на β -ХГЧ – ключевые методы диагностики ВБ – выполнены на первом визите, соответственно, только у 51,0 и 32,3% обратившихся. Как факт, из 155 обратившихся в женскую консультацию госпитализировано по направлению оказалось только 124 пациентки, а потерянными для наблюдения 28 женщин. Таким образом, качество оказанной помощи можно признать удовлетворительным, однако имеется существенный резерв для ее оптимизации.

Наиболее очевидным дефектом оказалась низкая доступность результата теста на β -ХГЧ на первом визите, который составил 32,3%, и это с учетом самотестирования. Без самостоятельного определения β -ХГЧ пациентками процент был бы ничтожно мал. Современные тест-системы позволяют определить качественное присутствие β -ХГЧ в моче уже с первого дня задержки. Полученные нами данные показывают, что ни одна из 155 больных, обратившихся за первичной амбулаторной помощью, не обратилась раньше предполагаемого дня очередной менструации. Кроме того, у всех пациенток с позитивным качественным тестом мочи, выполненным самотестированием результат был подтвержден анализом сывороточного β -ХГЧ. Анализ организации лабораторной диагностики ВБ в амбулаторно-поликлинических условиях позволил установить, что методика иммуноферментного анализа на амбулаторном этапе не соответствует требованиям экстренной диагностической помощи в условиях женской консультации.

Другим дефектом явился низкий процент выполнения УЗИ на первом визите, который составил 51,0%. Обоснованное увеличение этого показателя, по нашим данным, может существенно повысить эффективность диагностики ВБ. Анализ низкого процента выполнения УЗИ на первом визите показал, что одной из причин

является недооценка жалоб пациенток на болевой синдром в животе и области таза при незначительной его выраженности. Другой причиной является отсутствие результата β -ХГЧ-теста на первом визите. При наличии позитивного теста даже жалобы на дискомфорт внизу живота мотивируют врача направить пациентку на УЗИ в экстренном порядке. Кроме того, наличие информации о позитивном результате теста β -ХГЧ существенно повышает диагностическую точность ультразвукового исследования.

Согласно задачам исследования был разработан оптимизированный подход к ведению пациенток с подозрением на ВБ. Учитывая неоспоримую важность определения β -ХГЧ у пациенток с подозрением на ВБ, руководством базовой женской консультации были закуплены экспресс-тесты β -ХГЧ. Проведение тестирования β -ХГЧ в моче стало доступно всем врачам акушерам-гинекологам амбулаторного приема. Из всех возможных при ВБ клинических признаков и симптомов на первом месте стоит болевой синдром, при наличии любой выраженности которого дальнейшие диагностические мероприятия (УЗИ) должны быть проведены только неотложно. Отсутствие таких клинических признаков, как любая болезненность в покое или при гинекологическом осмотре, не исключает наличия прогрессирующей ВБ, но практически исключает нарушенную форму ВБ и разрыв трубы, что очень важно для профилактики тяжелых осложнений ВБ. Отсутствие болевого синдрома позволяет безопасно проводить дальнейшие диагностические процедуры в амбулаторных условиях (рис. 2).

Эффективность предложенных мер по оптимизации и повышению качества первичной медицинской помощи пациенткам с эктопической беременностью в условиях женской консультации была изучена путем проведения проспективного клинического исследования, в которое с 2016 по 2017 г. было включено 332 пациентки. Оценка результатов была проведена через один год от их внедрения в практику. Критериями включения были сочетание любого из перечисленных симптомов (влагалищного кровотечения, абдоминального болевого синдрома любой интенсивности, задержки менструации более 7 дней) с наличием позитивного теста на β -ХГЧ в день обращения.

Первично включены были 332 женщины. Важным является то, что у всех включенных был позитивный β -ХГЧ-тест. Результат теста являлся не только критерием включения, но и первым диагностическим тестом в рамках оптимизированного подхода к ведению пациенток с подозрением на ВБ. В результате дальнейших диагностических мероприятий согласно оптимизированному подходу у большинства включенных была исключена ВБ и установлен другой диагноз, это в основном маточная беременность – жизнеспособная или начавшийся аборт. Пациентки с другими диагнозами: маточной беременностью малого срока, различными стадиями самопроизвольного аборта, от угрожающего до полного – были исключены из дальнейшего анализа. Основное внимание было уделено анализу медицинской помощи на амбула-

торном и стационарном этапах пациенткам с подтвержденным диагнозом ВБ. Общее число женщин с подтвержденным диагнозом ВБ составило 71 из 336 первично включенных с подозрением на ВБ, что составило 21,1%. Анализ предъявляемых ими жалоб на первом визите показал, что самыми частыми жалобами пациенток с ВБ в проспективном исследовании были жалобы на задержку очередной менструации или сбой цикла – 59 из 71 (83,1%) и жалоба на боль внизу живота – 54 из 71 (76,1%).

Следует отметить, что согласно установке оптимизированного подхода любая, даже самая незначительная, боль внизу живота расценивалась как наличие у пациентки болевого синдрома и фиксировалась в жалобах. Анализ специализированной медицинской помощи пациенткам с ВБ при использовании оптимизированного подхода показал, что большинству пациенток диагноз был установлен на 1-ом визите – 54 из 71 (76,1%). А максимальное число визитов для установления диагноза было не более трех. Существенно уменьшилась доля потерянных для наблюдения пациенток – 3/71 (4,2%), которые поступили в стационар самотеком или доставлены бригадой СМП. Диагностический путь включенных в исследование пациенток представлен на *рисунке 3*.

При рутинном выполнении качественного экспресс-теста всем обратившимся с подозрением на ВБ (классическая триада симптомов: влагалищное кровотечение, задержка менструации более 7 дней и болевой синдром внизу живота и области таза любой интенсивности) существенно облегчается дальнейший диагностический поиск, который упирается в установление локализации плодного яйца. Это, конечно, возможно только при хорошей оснащенности ЛПУ, в т. ч. аппаратами для ультразвуковой диагностики экспертного уровня и их доступности для врачей, ведущих прием.

ОБСУЖДЕНИЕ

Бесспорно, первоочередная роль в своевременной диагностике ВБ должна принадлежать врачу женской консультации. В качестве важного внешнего фактора, влияющего на результат оказания медицинской помощи, в РФ выступает система стандартов медицинской помощи [7]. В приказе усредненный показатель исследования на β -ХГЧ сыворотки крови составляет 0,5, а усредненная кратность применения 0,5, т. е. каждой второй пациентке. По понятным причинам названный стандарт не может

Рисунок 2. Оптимизированный подход (алгоритм) к оказанию первичной медицинской помощи на амбулаторном этапе пациенткам с подозрением на ВБ

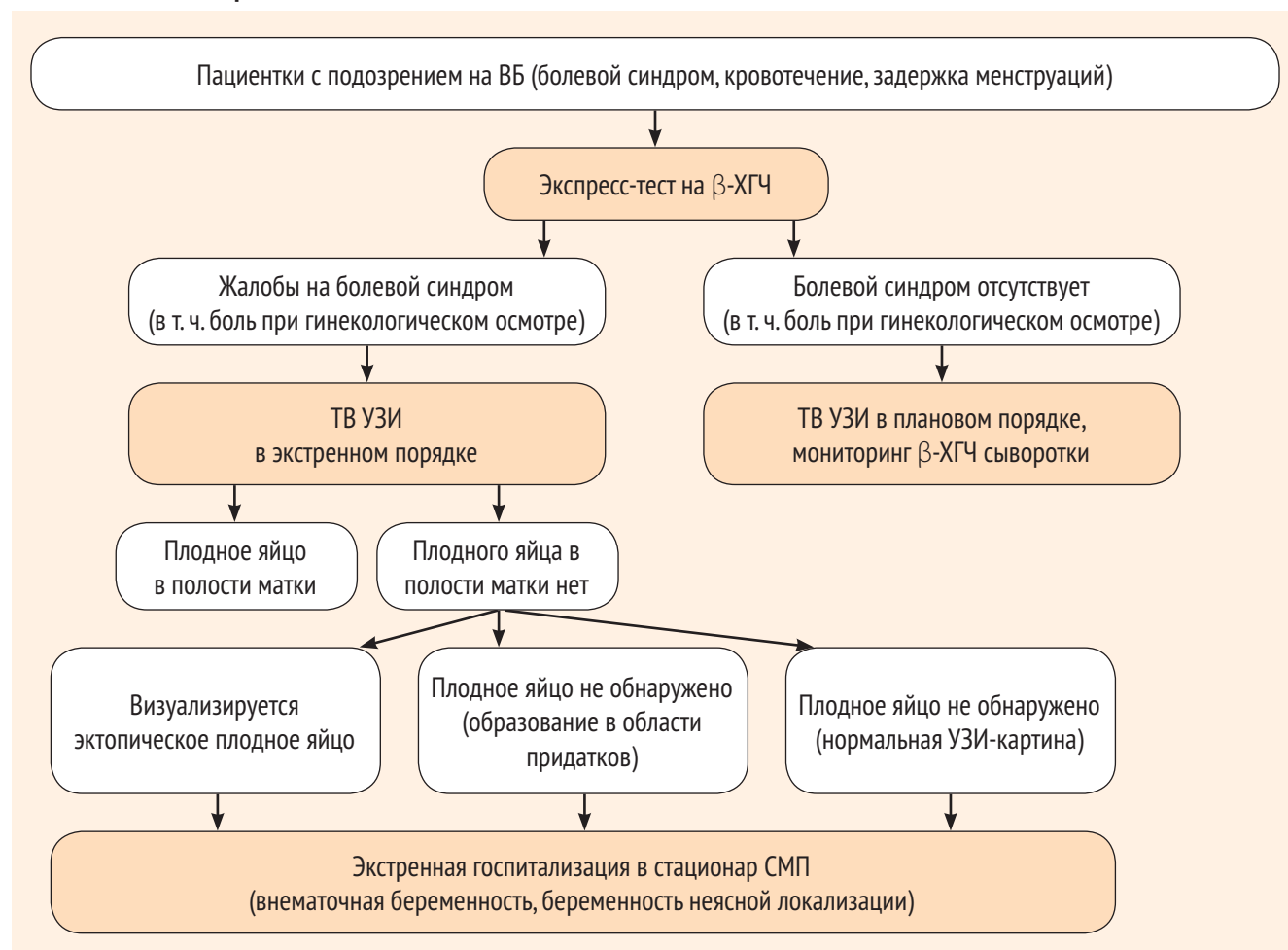
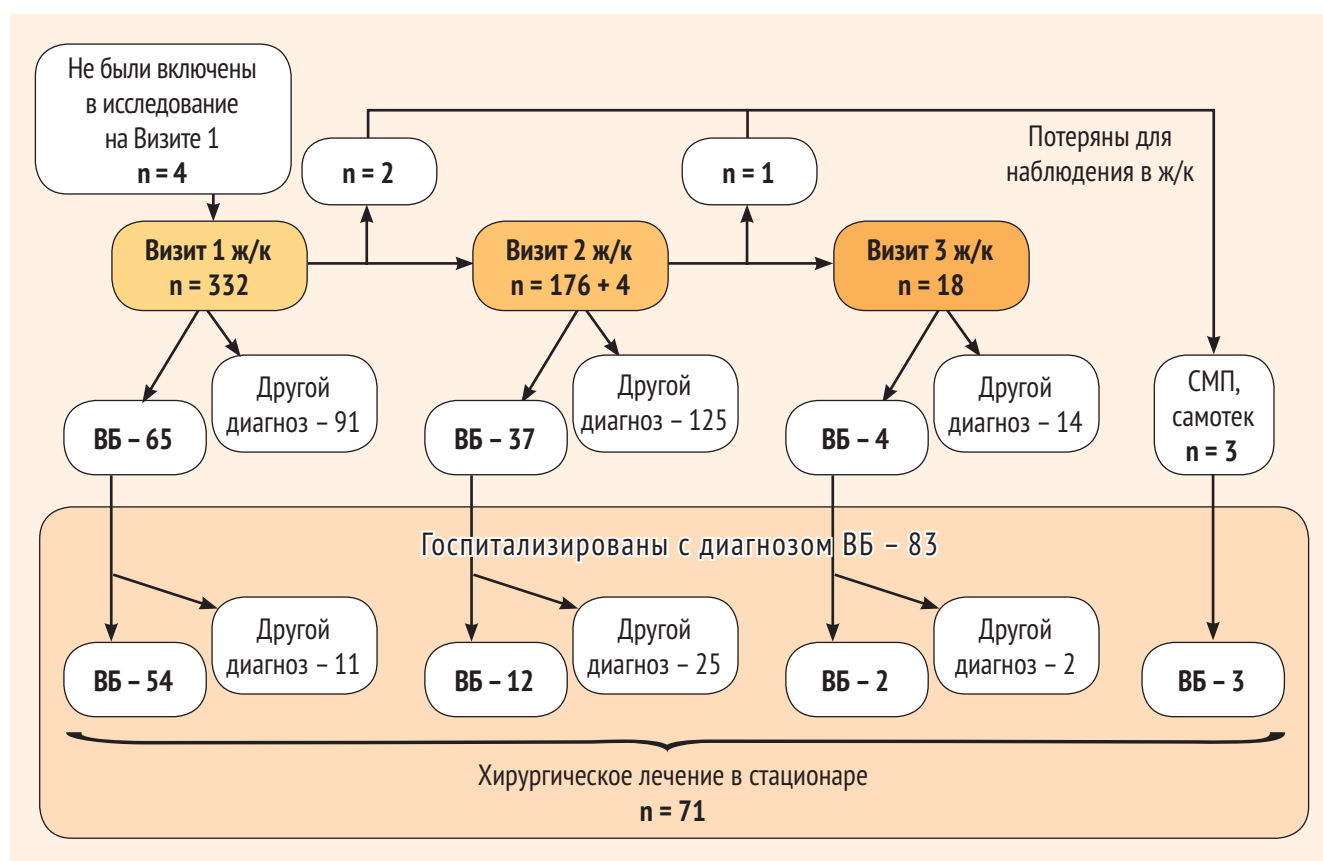


Рисунок 3. Диагностический путь пациенток с ВБ (проспективное исследование)

быть использован в амбулаторно-поликлинических условиях. Однако не стоит забывать, что качественное оказание помощи при данном заболевании возможно только при хорошем взаимодействии и преемственности амбулаторного и стационарного этапов. В порядках оказания помощи, регламентированных 572-м приказом, определение β -ХГЧ в крови предусмотрено при нарушении менструального цикла (кровотечении или отсутствии менструации), а при болевом синдроме (воспаление, киста) – нет. Таким образом, если женщина пришла с болями в женскую консультацию без жалоб на нарушение цикла, врачу сложно обосновать взятие крови для определения β -ХГЧ.

Учитывая неоспоримую важность определения β -ХГЧ у пациенток репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла и болями любой интенсивности, был разработан оптимизированный подход к ведению пациенток с подозрением на ВБ. Руководством базовой женской консультации были закуплены экспресс-тесты β -ХГЧ. Проведение тестирования β -ХГЧ в моче стало доступно всем врачам – акушерам-гинекологам амбулаторного приема. Вне всякого сомнения, что β -ХГЧ-тест сыворотки крови при срочном получении результата и с возможностью повторного тестирования дает врачу гораздо больше диагностической информации. Однако, что полезней в реальных условиях: иметь результат более точного теста на следующий день или менее чувстви-

тельного, но уже немедленно? Так, в исследовании Lee с соавт. (2016) отмечено, что у всех 72 пациенток с ВБ тест мочи на β -ХГЧ был положительным в 100% случаев. Проведенное исследование не ставило своей целью определить, какой из диагностических тестов более эффективный и какой обладает лучшей чувствительностью или специфичностью. Целью данного исследования было подтвердить, что устранение очевидных дефектов организации амбулаторной помощи дает возможность при той же материально-технической базе или с небольшими дополнительными затратами значительно повысить качество первичной специализированной медицинской помощи больным с ВБ. Проведенное нами ретроспективное исследование показало, что при средней доступности результата β -ХГЧ-теста на первом визите (32,3%) доля установленных правильно диагнозов ВБ в день обращения составила только 27,1%, что не может быть признано удовлетворительным. В проспективном исследовании, когда положительный результат β -ХГЧ-теста на первом визите был доступен у 94,4% пациенток, доля диагнозов ВБ, установленных в день обращения, составила уже 76,1%. Очень важным результатом, полученным в исследовании, является установленная связь между чувствительностью УЗИ, т.е. частотой обнаружения эктопического плодного яйца при диагностике ВБ и доступностью информации о результате теста на β -ХГЧ. По данным D. Levine (2007), эффективность трансвагинального УЗИ

в диагностике ВБ составляет от 65–85%, тогда как, по данным Schurz B. с соавт. (1990), – до 94,7% [6, 8]. В данном исследовании установлено, что если врач, выполняющий ТВУЗИ, знает о положительном результате теста на β -ХГЧ, то частота выявления эктопического плодного яйца при отсутствии маточной беременности составляет 76,1%, тогда как при отсутствии сведений о результате β -ХГЧ-тестирования – только 27,1%. Это достаточно легко объяснить. Если пациентка, например, с незначительным болевым синдромом или нарушением цикла направлена на ТВУЗИ, то внимание врача может быть не акцентировано на поиск плодного яйца, т. к. трудно искать «черную кошку в черной комнате, особенно если не уверен, что она там есть». В другом же случае врач прицельно ориентирован на поиск плодного яйца, что в итоге оказывается более успешным.

Из всех возможных при ВБ клинических признаков и симптомов на первом месте стоит болевой синдром, при наличии любой выраженности которого дальнейшие диагностические мероприятия (ТВУЗИ) должны быть проведены только неотложно. Отсутствие таких клинических признаков, как любая болезненность в покое или при гинекологическом осмотре, не исключает наличие прогрессирующей ВБ, но практически исключает нарушенную форму ВБ и разрыв трубы, что очень важно для профилактики тяжелых осложнений ВБ. Отсутствие болевого синдрома позволяет безопасно проводить дальнейшие диагностические процедуры в амбулаторных условиях.

За последние 20 лет были достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении ВБ. Однако даже сейчас – и наше исследование это показало – значительная часть эктопических беременностей не диагностируется при первом обращении. Это является существенным резервом. Стабильным фактом остается позднее поступление женщин в стационар. Так, в 2014 г. доля доставленных в стационар позже чем через 24 часа с момента установления диагноза составила 31% [9]. По суммированной экспертной оценке МЗ РФ, наиболее значимыми факторами риска смерти от ВБ являются: несвоевременная диагностика, поздняя госпитализация, обусловившая массивную кровопотерю, и поступление женщины в непрофильный стационар [10].

Деятельность медицинских учреждений в РФ регламентируется приказами и стандартами оказания медицинской помощи. Эти документы, обязательные к исполнению, не имеют персонального авторства в отличие от научных статей или диссертационных исследований, где указаны авторы и адреса для корреспонденции. Поэтому ни практическим врачам, ни научно-медицинскому сообществу не предоставляется возможность обратной связи при выявлении сложностей и противоречий при применении этих документов в повседневной клинической практике. Эта возможность позволяла бы более эффективно управлять качеством медицинской помощи федеральными органами по надзору в сфере здравоохранения. Руководители ЛПУ должны регулярно проводить внутренний контроль качества медицинской помощи при ВБ и, анализируя дефекты, принимать меры для его улучшения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог результатов, полученных в исследовании, можно с уверенностью заключить, что самым важным ключевым этапом в диагностике ВБ является первый визит в женскую консультацию. Как показывают наши данные ретроспективного анализа, большинство пациенток теряются после этого визита: он имеет самый низкий процент госпитализации и самую низкую долю правильно установленных диагнозов ВБ. Несмотря на то что существуют объективные трудности ранней диагностики ВБ, именно ранняя диагностика является значительным резервом для повышения качества медицинской помощи за счет снижения осложненных и тяжелых случаев ВБ. Исключительно тяжелые случаи ВБ с массивной кровопотерей составляют основную часть материнской смертности, связанной с этим заболеванием. Основным дефектом оказания первичной медицинской помощи больным с ВБ на амбулаторном этапе является недоступность результата теста на β -ХГЧ на первом визите и невыполнение УЗИ из-за недооценки жалоб на незначительный болевой синдром.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия в. 2.0. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017./ Radzinsky V.E. Obstetric aggression v. 2.0. Moscow: Status Praesens Journal Publishing House, 2017.
2. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet*, 2005, 366: 583–591.
3. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*, 2009, 361: 379–387.
4. Huancahuari N. Emergencies in early pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*, 2012 Nov, 30(4): 837–47.
5. Li TC, Tristram A, Hill AS, et al. A review of 254 ectopic pregnancies in a teaching hospital in the Trent Region, 1977–1990. *Hum Reprod*, 1991, 6: 1002–1007.
6. Levine D. Ectopic pregnancy. *Radiology*, 2007, 245: 385–39.
7. Приказ Министерства здравоохранения России от 07.11.2012 №589н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внематочной (эктопической) беременности»./ Order of the Ministry of Health of Russia No 589n On The Approval of the Standard of Specialized Medical Care for Ectopic (Ectopic) Pregnancy of 07.11.2012
8. Schurz B, Wenzl R, Eppel W, Schön HJ, Reinold E. Early detection of ectopic pregnancy by transvaginal ultrasound. *Arch Gynecol Obstet*, 1990, 248(1): 25–9.
9. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родо-вспоможения в Российской Федерации. МЗ РФ. М., 2016./ The main indicators of maternal and child health, the activities of child welfare and obstetric care in the Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2016.
10. Анализ причин материнской смертности. Руководство для врачей. Под ред. профессора А.П. Милованова. М.: МВД, 2008. 228 с./ Analysis of causes of maternal death. A guide for doctors. Edited by Prof. Milovanov A.P. M.: Ministry of Internal Affairs, 2008. 228 p.