



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

Тел.: 8 495 780 3425 • remedium@remedium.ru • www.remedium.ru



**медицинский
совет**

2019 | № 6

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №6 (2019) • ТЕРАПИЯ

Т
Е
Р
А
П
И
Я

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:
профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**
Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.
Подписка на I полугодие 2019 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

у официального дилера:
RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде: (8312) 30-22-63

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ 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-sovnet.pro, на выставках и семинарах, e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-19				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год	комплект	1	6 534,00
Итого				6 534,00
В том числе НДС				594,00
Всего к оплате				6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Руководитель предприятия _____ (Макарова Е.Н.)				

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: 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

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



декскетопрофен **Дексалгин®**

Скорая помощь при острой боли^{*,1}

**ЖНВЛП
2018⁵**

**СНИЖЕНЫ
ЦЕНЫ**

ПОЧТИ В



2 РАЗА⁶
с января 2018 г!

Выраженный обезболивающий эффект³

Быстрое начало действия^{*,1,2}

Хорошая переносимость⁴

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

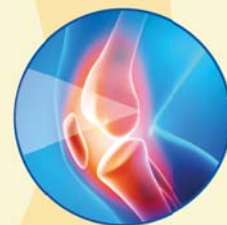
RU_Dex_Rx-3-2018-v1-press. Одобрено 06.02.2018. Реклама

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123112, г. Москва, Пресненская набережная,
дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;
<http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Нимесил®



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

Реклама.

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177–82.

2. K.D. Rainsford, Inflammopharmacology 14 (2006): 120-137

3. Bianchi M, Brogini M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46

4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellaque J., Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная Helicobacter pylori в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. **Одновременное применение** со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил® П N011439/01-070515

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

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

КАЛЕНДАРЬ ЦВЕТЕНИЯ



	Юг России	Поволжье	Средняя полоса России	Урал	Сибирь	Северо-запад России	Крым
Береза		Май	Май	Апрель – май	Май	Май – июнь	Апрель – май
Лещина	Июнь – август		Апрель	Апрель – май		Апрель	Апрель
Ольха		Май	Апрель	Апрель – май		Апрель – май	
Сосна	Май	Май	Май	Май – июнь		Июнь	
Ива		Апрель	Апрель	Апрель – май		Апрель – июнь	
Тополь		Май	Апрель			Май	
Дуб	Апрель	Май	Май	Май			
Ясень	Апрель			май		Май – июнь	
Вяз		Апрель		Апрель – июнь		Май	
Клен	Апрель	Май	Май	Апрель – июнь		Май	
ЗЛАКИ		Июнь – июль	Июль	Май – август	Июнь – июль	Июнь – август	
Полынь	Июль	Июнь – август	Август – сентябрь		Июль – сентябрь	Август – сентябрь	Июль – август
Маревые	Июль	Июль – сентябрь		Июль – август	Июль – август	Август – сентябрь	
Амброзия	Июль – сентябрь	Июль – сентябрь	Август – сентябрь				Август – сентябрь

Зная об аллергической обстановке в своем регионе, вы сможете своевременно предупреждать пациентов о пыльцевой угрозе и назначать им необходимые препараты

Сроки цветения зависят от погодных условий и могут отклоняться от приведенных в таблице на 7–14 дней

В таблице использованы данные календаря цветения по регионам России. URL: <https://allergy-center.ru/kalendar-tsveteniya> (дата обращения – 14.03.2019)

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



Инновации для качества жизни

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ



ЭСПА-НАЦ®

Отхаркивающее
муколитическое средство
для лечения кашля

- Тройное действие:
муколитическое
антиоксидантное
противовоспалительное
- Детям с 2 лет¹
- Всего 1 пакетик в день²



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций
верхних и нижних дыхательных путей

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении «атипичных» возбудителей

¹ дозировка 200 мг
² дозировка 600 мг
³ сироп на основе тимьяна и подорожника можно применять с 1 года
⁴ средство для наружного применения на основе масел хвой сосны и листьев эвкалипта: с 2 месяцев ванны и растирания, с 5 лет паровые ингаляции



ЭСПА-БАСТИН®

Таблетки для лечения аллергии

- Не оказывает седативного действия
- Принимать всего 1 раз в сутки



ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие
муколитические препараты
с противовоспалительным
действием для лечения кашля

- Комплексный подход к лечению кашля:
изнутри³ и снаружи⁴
- Растительное происхождение активных компонентов

ЭСПА-БАСТИН® (эбастин)

препарат выбора для лечения заболеваний
с аллергическим компонентом¹⁻⁶

Длительность действия –
48 часов, после 5 дней лечения –
72 часа

Время наступления эффекта –
1 час

Высокий аффинитет
и избирательность
к H₁-гистаминовым рецепторам

**Выраженный
антигистаминный
эффект**

Уменьшение хемотаксиса
гранулоцитов в слизистую
оболочку полости носа

Подавление высвобождения
ФНО-альфа, ГМ-КСФ, ИЛ-8, LTC₄,
LTD₄, PGD₂

Торможение высвобождения
гистамина из базофилов
и тучных клеток

**Выраженный
противоаллергический
и противовоспалительный
эффекты**

* Прочное связывание
с субвариантами
H₁-гистаминовых
рецепторов,
недоступными для
других препаратов
группы

**ЭБАСТИН –
уникальная* молекула**

* Возможна двойная
дозировка – особенно
актуально для
пациентов с атопией
и аллергическим
ринитом и/или
крапивницей

**Благоприятный
профиль
безопасности**



Per. уд. № ЛП-003460

Отсутствие седативного
эффекта

Нет нежелательного влияния
на ЦНС

Не влияет на способность
к управлению транспортным
средством

Совместим с этанолом

**Высокий
профиль
эффективности**

Регресс всех назальных
проявлений при сезонном
и круглогодичном
аллергическом рините

Контроль основных симптомов
крапивницы даже при
выраженной активности
и тяжелом течении заболевания

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706

Тел.: +7 (499) 579-33-70

Реклама



www.esparma-gmbh.ru

1. Шабанов Д.В. Терапия антигистаминными препаратами при аллергическом рините и крапивнице у пациентов с атопией // Русский медицинский журнал, 2018. № 8 (I). С. 59–63. 2. Рязанцев С.В., Артюшкин С.А., Сосновская Д.В. Роль и значение антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита и крапивницы // Русский медицинский журнал, 2018. № 3 (II). С. 71–75. 3. Пелишенко Т.Г., Савлевиц Е.Л. Лечение аллергического ринита с позиции взаимодействия врача и пациента: основные проблемы и ошибки // Эффективная фармакотерапия, 2018. № 27. С. 6–11. 4. Белан Э.Б., Тибирикова Е.В., Садчикова Т.Л. Эффективность и безопасность эбастина при аллергических заболеваниях // Фарматека, 2018. № 3. С. 57–62. 5. Елисютина О.Г. и соавт. Опыт клинического применения эбастина в лечении больных хронической крапивницей // Российский аллергологический журнал, 2016. № 4-5. С. 81–86. 6. Horiguchi T и соавт. Влияние эбастина на концентрации катионного белка эозинофилов в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой // Медицинский совет, 2013. № 11. С. 38–42.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019
Иллюстрации: shutterstock.com



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | №6

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru



FOUNDER AND PUBLISHER:

REMEDIOUS GROUP LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Irina Filippova

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Natalia Marchenko, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

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

Автор обложки: Владимир Цеслер©

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 9 апреля 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019

Cover Author: Vladimir Tsesler ©

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.ФС77-30814 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.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on April 9, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2019

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»

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

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



№6 2019

НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ**КАРДИОЛОГИЯ**

Е.Ф. ПАВЛЫШ, В.Н. ХИРМАНОВ, А.В. ПАВЛЫШ
Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы: достижения, разочарования, надежды и перспективы

НЕВРОЛОГИЯ

О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, Д.Я. БАГИРОВА
Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике

В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА

Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями

А.Б. ДАНИЛОВ, В.Б. КОРЖАВИНА

Новые возможности терапии скелетно-мышечной боли

О.А. ШАВЛОВСКАЯ

Терапия тревожных состояний

Г.Г. КЕТОВА, В.О. БАРЫШЕВА

Болевой синдром в практике врача возможности применения декскетопрофена

БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР**И.В. ЛЕЩЕНКО, И.И. БАРАНОВА**

Бронхиальная астма: простые решения сложных вопросов

В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, Л.А. ТОПОРКОВА

Эффективность комплексного медикаментозного лечения пациентов с назальной обструкцией и ринореей

С.В. РЯЗАНЦЕВ, А.А. КРИВОПАЛОВ, С.А. РЕБРОВА, Л.И. КРИВОПАЛОВА

Новые возможности симптоматической терапии аллергического ринита

С.В. РЯЗАНЦЕВ, И.В. ФАНТА, С.С. ПАВЛОВА

Патогенетическая терапия риносинуситов в практике врача-оториноларинголога

Н.В. ОРЛОВА

Кашель в обзоре современных рекомендаций

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**Р.Г. МЯЗИН**

Функциональная диспепсия: современные аспекты диагностики и лечения с позиций Римских критериев IV

Д.И. ТРУХАН, О.А. БИЛЕВИЧ

Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности урсодезоксихолевой кислоты

6

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS**CARDIOLOGY**

14

Elena F. PAVLYSH, Vladimir N. KHIRMANOV, Andrey V. PAVLYSH

Heart failure. The current state of the problem: achievements, frustrations, hopes and prospects

NEUROLOGY

20

Olga V. KURUSHINA, Alexander E. BARULIN, Dilara Ya. BAGIROVA

Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice

27

Vladimir V. ZAKHAROV, Natalya V. VAKHNINA

Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments

34

Alexei B. DANILOV, Victoria B. KORZHAVINA

New therapeutic options for musculoskeletal pain

42

Olga A. SHAVLOVSKAYA

Anxiety Therapy

47

Galina G. KETOVA, Valeriya O. BARYSHEVA

Pain syndrome in medical practice therapeutic potential of dexketoprofen administration

52

BRONCHOPULMONOLOGY, OTORHINOLARYNGOLOGY

Igor V. LESHCHENKO, Ilona I. BARANOVA

Bronchial asthma: simple solutions of complex issues

58

Valery M. SVISTUSHKIN, Galina N. NIKIFOROVA, Lina A. TOPORKOVA

The efficacy of combination drug therapy of patients with nasal obstruction and rhinorrhoea

64

Sergey V. RYAZANTSEV, Alexander A. KRIVOPALOV, Svetlana A. REBROVA, Lyudmila I. KRIVOPALOVA

New possibilities for symptomatic treatment of allergic rhinitis

68

Sergey V. RYAZANTSEV, Ivan V. FANTA, Svetlana S. PAVLOVA

Pathogenetic therapy of rhinosinusitis in the practice of otorhinolaryngologist

74

Natalia V. ORLOVA

Management of cough in the review of current guidelines

82

GASTROENTEROLOGY

Roman G. MYAZIN

Functional dyspepsia: modern aspects of diagnosis and treatment from the positions of the Rome criteria IV

86

Dmitry I. TRUKHAN, Olga A. BILEVICH

Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: features ursodeoxycholic acid

РЕВМАТОЛОГИЯ**О.Н. ЕГОРОВА, Б.С. БЕЛОВ**

Узловатая эритема при ревматических заболеваниях

95

Л.К. ПЕШЕХОНОВА, П.А. КРАСЮКОВ

Роль хондропротективных препаратов в фармакологической коррекции остеоартрита

100

АЛЛЕРГОЛОГИЯ**А.А. КРИВОПАЛОВ, П.А. ШАМКИНА**

Антигистаминные препараты второго поколения в комплексном лечении аллергического ринита

110

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**Н.Б. ЛАЗАРЕВА, Е.В. РЕБРОВА, Л.Р. ПАНТЕЛЕЕВА, А.Ю. РЯЗАНОВА, Д.А. БОНДАРЕНКО**

Витамин D и острые респираторные инфекции: профилактика или лечение?

116

ГИНЕКОЛОГИЯ**Л.Ю. КАРАХАЛИС, Г.А. ПЕНЖОЯН, М.Н. КАРАХАЛИС**
Назначение КОК для снижения риска сердечно-сосудистой патологии

126

Т.М. СОКОЛОВА, И.О. МАРИНКИН, В.М. КУЛЕШОВ, К.Ю. МАКАРОВ

Опыт применения МГТ в сочетании с дипиридамолом у пациенток в ранней постменопаузе

130

Н.В. КУЛАГИНА

Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом

136

А.А. СУХАНОВ, Г.Б. ДИККЕ, И.И. КУКАРСКАЯ

Сила мышц тазового дна у женщин после родов и влияние на нее консервативных методов лечения

142

ПРАКТИКА**Н.В. СОЛОВЬЕВА, Е.В. МАКАРОВА, В.Б. ВИЛЬЯНОВ, С.А. КРЕМЕНИЦКАЯ, С.В. ЧАУСОВА, И.В. КИЧУК**

Социально-демографический портрет трансгендерных пациентов в России

148

Н.А. ПИЗОВ, А.В. ПИЗОВ, О.А. СКАЧКОВА, Н.В. ПИЗОВА

Эндотелиальная функция в норме и при патологии

154

ДИССЕРТАНТ**Е.А. ПОЛУНИНА, Л.П. ВОРОНИНА, Б.И. КАНТЕМИРОВА**

Ассоциация генетических, биохимических и функциональных маркеров состояния сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса

160

А.В. СОЛОМЕННИКОВ, А.И. ТЮКАВИН, Н.А. АРСЕНИЕВ

Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных

164

Э.И. ПОЛОЗОВА, Н.Н. СОРОКИНА, Е.В. ПУЗАНОВА, А.А. СЕСЬКИНА

Роль метаболических нарушений в прогрессировании почечной дисфункции у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией

170

С.А. КУЛЕВА, Д.Н. КУРОЧКИНА, Д.А. ЗВЯГИНЦЕВА, С.В. ИВАНОВА, Е.В. ЦЫРЛИНА

Онкофертильность у женщин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина

176

RHEUMATOLOGY**Olga N. EGOROVA, Boris S. BELOV**

Erythema nodosum in rheumatic diseases

Lyudmila K. PESHEKHONOVA, Pavel A. KRASYUKOV

The role of chondroprotectors in the pharmacological treatment of osteoarthritis

ALLERGOLOGY**Alexander A. KRIVOPALOV, Polina A. SHAMKINA**

The second-generation antihistamines in the complex treatment of allergic rhinitis

INFECTIOUS DISEASES**Nataliya B. LAZAREVA, Ekaterina V. REBROVA, Lola R. PANTELEEVA, A.Yu. RYAZANOVA, Dmitri A. BONDARENKO**

Vitamin D and acute respiratory infections: prevention or treatment?

GYNECOLOGY**Lyudmila YU. KARAKHALIS, Grigory A. PENZHOYAN, Mark N. KARAKHALIS**

COC's application for decreasing cardiovascular risks

Tatyana M. SOKOLOVA, Igor O. MARINKIN, Vitaly M. KULESHOV, Konstantin YU. MAKAROV

Experience of using MHT combined with dipyridamole in patients in the early postmenopause

Natalia V. KULAGINA

Phytotherapy of cyclic mastalgia in patients with diffuse mastopathy and premenstrual syndrome

Anton A. SUKHANOV, Galina B. DIKKE, Irina I. KUKARSKAYA

Prophylaxis of pelvic organs prolapse in women after childbirth

PRACTICE**Nadezhda V. SOLOV'EVA, Ekaterina V. MAKAROVA, Vladimir B. VIL'YANOV, Svetlana A. KREMENITSKAYA, Svetlana V. CHAUSOVA, Irina V. KICHUK**

Socio-demographic portrait of transsexual patients in Russia

Nikolai A. PIZOV, Alexander V. PIZOV, Olga A. SKACHKOVA, Natalia V. PIZOVA

Endothelial function in normal and pathological conditions

DISSERTANT**Ekaterina A. POLUNINA, Lyudmila P. VORONINA, Bela I. KANTEMIROVA**

Association of genetic, biochemical and functional markers of the condition of the vascular endothelium in chronic heart failure with mid-range ejection fraction

Alexander V. SOLOMENNIOV, Alexander I. TYUKAVIN, Nikolay A. ARSENIYEV

A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data

Ella I. POLOZOVA, Nadezhda N. SOROKINA, Ekaterina V. PUZANOVA, Anastasiya A. SESKINA

The role of metabolic disorders in the progression of renal dysfunction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

Svetlana A. KULEVA, Daria N. KUROCHKINA, Darya A. ZVYAGINTSEVA, Svetlana V. IVANOVA, Yevgeniya V. TSYRLINA

Oncofertility in women cured of Hodgkin's lymphoma as a child



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ

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. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ

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

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ 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, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

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

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Мкртычян 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

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

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, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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

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

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

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения 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., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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

Хашукова А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Оренева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НИИЦ ПМ МЗ РФ

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alekseeva L.I., 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 M.B., Acad. of RAS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

Apolikhina I.A., MD, Prof., Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Ashrafyan L.A., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., 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 B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

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

Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

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

Durinyan E.R., PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Zakharova I.N., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics named G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

Maev I.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

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

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

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

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

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

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

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

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

Priepetskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

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

Ryazantsev S.V., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, 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 V.M., MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

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

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

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

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

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

НАЙДЕН НОВЫЙ МЕТОД БОРЬБЫ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В центральной нервной системе микроглия участвует в процессе фагоцитоза, очистки от поврежденных нейронов и белковых бляшек. В процессе старения данная функция в головном мозге снижается.

Определение молекулярных изменений, которые вызывают повреждение, являлось сложной задачей для ученых.

Используя секвенирование РНК и CRISPR-Cas9, ученым из США удалось определить CD22, В-клеточный рецептор, который участвует в негативном управлении фагоцитозом микроглии. Ингибирование CD22 улучшило когнитивную функцию у мышей.

Исследователи полагают, что данное открытие позволит разработать новые терапевтические стратегии лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний.

Ученые провели скрининг около 3 000 генов, на которые можно воздействовать с помощью препаратов, с целью определения тех, которые связаны с возрастным снижением фагоцитоза. Исследователи блокировали каждый ген, для того чтобы оценить его воздействие на способность микроглии поглощать латекс, меченый флуоресцирующим веществом. Одновременно исследователи изучали гиппокамп в головном мозге мышей, который участвует в процессах обучения и памяти, чтобы определить генетические изменения, которые происходят у молодых и старых животных. Оба эксперимента указали на CD22. У старых мышей микроглия производила больше копий данного гена, и блокирование CD22 способствовало фагоцитозу.

Ученые продолжительно вводили антитела, блокирующие CD22, в оба полушария головного мозга мышей. Через месяц у мышей, которым ингибировали активность CD22, улучшилась пространственная память и ассоциативная память по сравнению с контрольной группой. В ходе будущих исследований ученые надеются определить причины сверхэкспрессии CD22 во время старения головного мозга.



УСТАНОВЛЕННЫ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАССТРОЙСТВ СНА

Международная группа ученых провела самое крупное исследование с использованием данных акселерометра, с тем чтобы установить части генетического кода, которые могут являться причиной плохого качества сна. Исследователи выявили 47 генетических связей с качеством и количеством сна, включая 10 новых генетических связей с продолжительностью сна и 26 с качеством сна. В ходе исследования был проведен анализ данных 85 670 участников Биобанка Соединенного Королевства и 5 819 участников трех других исследований, которые в течение семи дней носили акселерометр. Он записывал уровень активности. Одной из обнаруженных геномных областей является ген PDE11A.

Исследователи установили, что редко встречающийся вариант данного гена влияет не только на то, как долго спит человек, но и на качество сна. Ученые установили, что генетические области, отвечающие за качество сна, также связаны с выработкой серотонина, нейротрансмиттера, ответственного за чувство счастья и благополучия.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТИНОВ СНИЖАЕТ РИСК ОСНОВНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ СРЕДИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Исследователи из Австралии провели метаанализ 22 рандомизированных исследований терапии статинами, в которых приняли участие 134 537 человек. Индивидуальная информация участников была также доступна в 5 исследованиях, в ходе которых ученые сравнили более интенсивную и менее интенсивную терапию среди 39 612 участников. Воздействие статинов оценили среди различных возрастных групп (55 лет и моложе; 56–60; 61–65; 66–70; 71–75 и старше 75 лет).

Исследователи установили, что терапия статинами и более интенсивный режим терапии вызывали пропорциональное сокращение основных сосудистых событий на 21% на 1 ммоль/л снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Среди всех возрастных групп наблюдалось значительное уменьшение числа основных сосудистых событий. Терапия статинами или более интенсивный режим терапии статинами снижают риск реваскуляризации венечных артерий на 25% среди всех возрастных групп на 1 ммоль/л снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Также наблюдалось пропорциональное сокращение инсультов любого типа среди всех возрастных групп. Терапия статинами не влияла на показатели смертности неосудистого генеза, смертности от злокачественных новообразований и частоту возникновения злокачественных новообразований в любом возрасте. Ученые пришли к выводу, что терапия статинами уменьшает число сосудистых событий вне зависимости от возраста пациента.



РЕЖИМ ПИТАНИЯ ЖЕНЩИНЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВЛИЯЕТ НА РИСК РАЗВИТИЯ СДВГ

Жирные кислоты омега-6 вызывают системные провоспалительные реакции, в то время как омега-3 способствует противовоспалительным реакциям. Ученые пришли к выводу, что более высокое соотношение омега-6 к омега-3 в рационе питания беременной женщины может повысить риск развития симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у ребенка. Исследователи оценили уровень омега-6 и омега-3, которые достигали плода, посредством изучения образцов плазмы пуповины. Анализ полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью омега-3 и омега-6 был проведен в 953 образцах плазмы пуповины. Симптомы СДВГ оценивались посредством использования опросников, первые из которых заполняли учителя детей в возрасте 4 лет (580 детей), а вторые — родители детей в возрасте 7 лет (642 ребенка). Результаты исследования показали, что соотношение омега-6 к омега-3 в плазме пуповины не позволяло прогнозировать риск развития симптомов СДВГ в возрасте 4 лет. Однако в возрасте 7 лет индекс СДВГ повышался на 13% на каждую единицу измерения соотношения омега-6 к омега-3 в плазме пуповины. Авторы исследования отмечают, что значительная взаимосвязь наблюдалась между соотношением омега-6 к омега-3 в плазме пуповины и когнитивными проблемами/невнимательностью и гиперактивностью.



Свобода для ВАШИХ НОГ

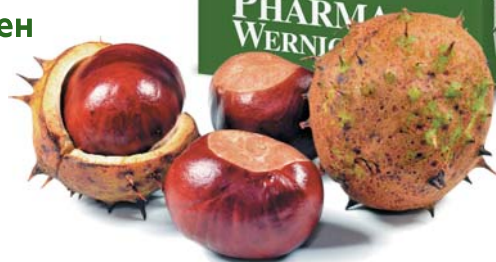


ЭСКУЗАН®

Капли для укрепления сосудистой стенки вен

ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Венотонизирующее
- Противовоспалительное
- Ангиопротекторное



ЛЕЧЕНИЕ ОТЕКОВ, СУДОРОГ, БОЛЕЙ В НОГАХ



НАЙДЕН НОВЫЙ МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА

Ученые из США установили, что препарат для профилактики развития злокачественных новообразований, который блокирует выработку веществ, необходимых для роста клеток, также напрямую действует на бактерию *Helicobacter pylori*, снижая ее вирулентность. Инфекция *H. pylori* является одной из причин развития злокачественных новообразований желудка. Исследование ученых показало, что снижение вирулентности бактерии возможно без ее уничтожения. Ранее ученые связывали выработку полиаминов, веществ, необходимых для роста клеток, с развитием злокачественных новообразований желудка у моделей животных, инфицированных *H. pylori*. Исследователи продемонстрировали, что использование препарата, который ингибирует фермент, играющий ключевую роль в выработке полиаминов, препятствует развитию злокачественных новообразований желудка. Ученые также собрали бактерии *H. pylori* у инфицированных животных и, используя тестирование *in vitro*, оценили активность одного из основных факторов вирулентности *H. pylori*, белка CagA. Бактериальные штаммы животных, которые прошли лечение с использованием препарата, имели сниженную способность переносить данный фактор вирулентности в эпителиальные клетки. Исследователи установили, что лечение с использованием препарата на моделях животных и *in vitro* вызывало мутации в гене *H. pylori*, который кодирует CagY, часть механизма транслокации, который внедряет CagA в клетки. Ученые показали, что у животных, инфицированных штаммами *H. pylori*, содержащими мутации в гене CagY, не развивались злокачественные новообразования желудка. Полученные результаты демонстрируют, что данный препарат или другие инструменты для снижения вирулентности *H. pylori* могут использоваться в качестве мер профилактики развития злокачественных новообразований.



НОШЕНИЕ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К НЕОБРАТИМОМУ ПОРАЖЕНИЮ ГЛАЗ

Согласно докладу Администрации по контролю за лекарственными средствами и продуктами питания (FDA), контактные линзы нередко становятся причиной инфекционных осложнений. Исследователи из Центра по контролю и предотвращению заболеваний (CDC) проанализировали 1075 случаев кератита, связанных с ношением контактных линз, о которых сообщалось в FDA с 2005 по 2015 г. Зарегистрировано 213 (19,8%) сообщений о рубце центрального отдела роговицы или снижении остроты зрения и 47 (4,4%) случаях необходимости пересадки роговицы. Неотложная помощь понадобилась 130 (12,1%) пациентам, а госпитализация – 25 (2,3%). Несмотря на то что это небольшая часть из 41 млн тех, кто носит контактные линзы, возможность возникновения серьезного повреждения глаз, по словам руководителя исследования доктора Дженнифер Коуп (Jennifer R. Cope), специалиста медицинской эпидемиологии CDC, вызывает беспокойство. Как отмечают эксперты, 86% отчетов поступают от производителей и лишь 14% – от врачей или пациентов. По словам доктора Коуп, оперативное вмешательство FDA способно помочь более полно определить риски, связанные с ношением контактных линз. Предыдущие исследования показали, что очень вредно спать в контактных линзах: это в 6–8 раз повышает риск инфицирования глаз. Кроме того, 121 случай (11,3%) был связан с более длительным ношением линз, чем это рекомендовано производителем, 85 случаев (7,9%) – с ношением линз после окончания срока их годности, 10 случаев (0,9%) – с ношением линз во время плавания и 9 случаев (0,8%) – с их хранением в водопроводной воде. По словам доктора Коуп, более 99% из тех, кто носит контактные линзы, имеют хотя бы одну привычку, которая повышает риск развития глазной инфекции. Специалисты CDC напоминают, что использование этих средств коррекции зрения безопасно лишь при правильном обращении с ними.



ПРОИЗВЕДЕНА ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ФРУКТОВ И ОВОЩЕЙ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДНК

Согласно результатам нескольких эпидемиологических исследований, высокий уровень потребления фруктов и овощей был связан с низкой частотой возникновения злокачественных новообразований. Теоретически поступление в организм антиоксидантов посредством потребления фруктов и овощей должно предоставлять защиту против активных форм кислорода и сокращать формирование окислительного повреждения ДНК.

Ученые провели параллельное 24-дневное исследование, в ходе которого 43 участника были рандомизированы на три группы. Участники первой группы соблюдали экспериментальную диету, в которую не были включены антиоксиданты, но участники потребляли 600 г фруктов и овощей; вторая группа участников использовала добавки, содержащие соответствующее количество витаминов и минералов, и третья группа принимала плацебо. Образцы крови были собраны до начала исследования, раз в неделю во время исследования и через четыре недели после окончания периода исследования.

Ученые определили уровень разрывов цепочек, участки с эндонуклеазой III, участки с формамидопиримидинами и чувствительность к перекиси водорода в одноядерных клетках крови посредством кометного анализа. Исследователи также оценили экспрессию оксогуанин гликозилазы 1 и кросс-комплементирующих генов эксцизионной репарации ДНК 1 в лейкоцитах.

Потребление фруктов и овощей или витаминов и минералов не оказывало воздействия на окислительное повреждение ДНК, измеренное в ДНК одноядерных клеток и моче. Чувствительность к перекиси водорода, выявленная посредством кометного анализа, не была различна среди участников разных групп. Экспрессия оксогуанин гликозилазы 1 и кросс-комплементирующих генов эксцизионной репарации 1 в лейкоцитах не была связана с режимом питания.

Результаты исследования показали, что через 24 дня полного отсутствия в рационе фруктов и овощей или ежедневного потребления 600 г фруктов и овощей или соответствующего количества витаминов и минералов уровень окислительного повреждения ДНК не изменился. Это демонстрирует, что врожденных механизмов антиоксидантной защиты достаточно для того, чтобы защитить циркулирующие одноядерные клетки крови от активных форм кислорода.





НИКСАР®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



Реклама

RU NIX-01-2018 v2 Одобрено 05.2018



Никсар® улучшает качество жизни²⁻⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Никсар®.

МНН: Биластин. Лекарственная форма: таблетки, 20 мг.

Показания к применению: Аллергический (сезонный и круглогодичный) риноконъюнктивит: устранение или облегчение симптомов (чихание, ощущение заложенности носа, зуд слизистой оболочки носа, ринорея, ощущение жжения и зуда в глазах, покраснение глаз, слезотечение); Крапивница: устранение или уменьшение кожного зуда, сыпи.

Противопоказания: повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период грудного вскармливания.

Применение препарат Никсар® во время беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения у беременных. В связи с отсутствием данных о проникновении биластина в грудное молоко, при необходимости применения препарата Никсар® в период грудного вскармливания, на время приема грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

Способ применения и дозы: взрослые и дети старше 12 лет по 1 таблетке один раз в сутки внутрь, за один час до еды или через 2 часа после еды (или фруктового сока). Максимальная суточная доза составляет 20 мг, так как увеличение дозы не приводит к усилению терапевтического эффекта. При аллергическом риноконъюнктивите препарат применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение продолжается до исчезновения или облегчения симптомов. У пациентов с нарушением функции печени и почек, у пациентов пожилого возраста – коррекции дозы не требуется. Опыт применения препарата Никсар® у лиц старше 65 лет незначителен.

У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек следует избегать одновременного применения биластина и ингибиторов Р-гликопротеина.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Инструкция по медицинскому препарату. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Никсар® от 14.07.2016 (№ ЛП 003735/140716). Информация для специалистов здравоохранения

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® от 01.09.2017

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM et al.

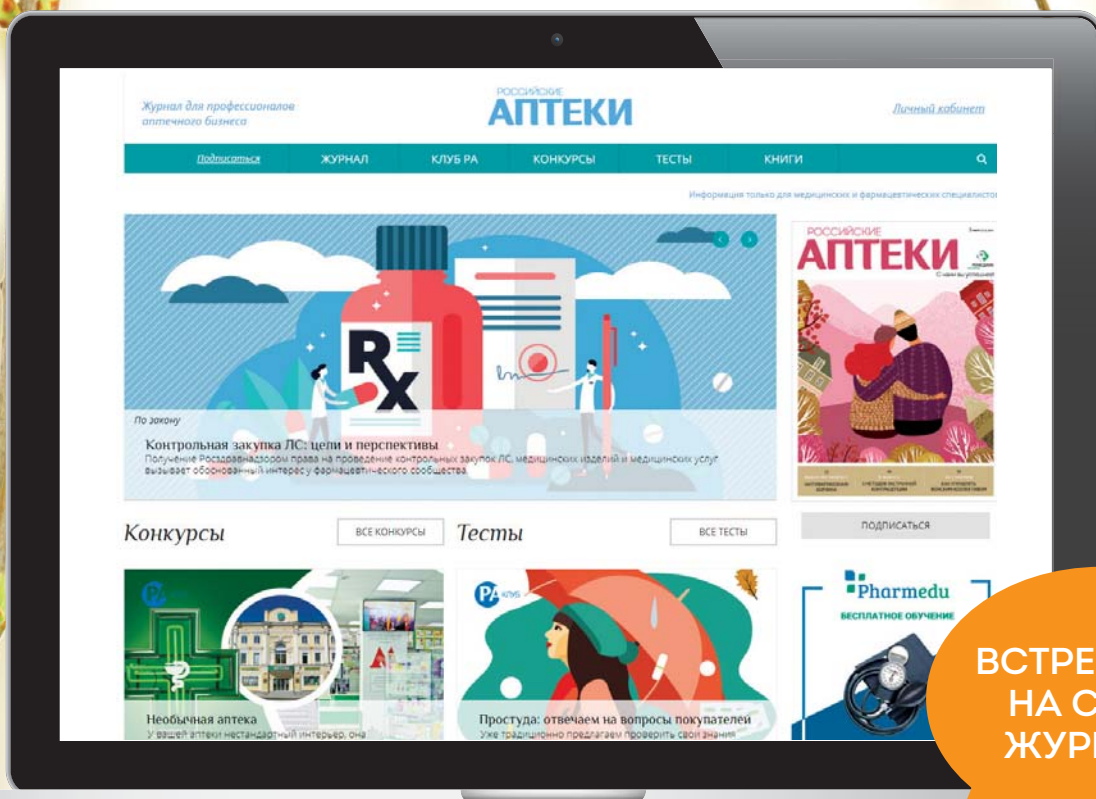
Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs. desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy 2009;64:158-165.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528



«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов аптечного бизнеса



ВСТРЕТИМСЯ
НА САЙТЕ
ЖУРНАЛА

rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха • За стеклом • Подробности
- Вступайте в **Клуб РА**: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы клуба и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**

Реклама



Присоединяйтесь.
С нами интересно!

НАЙДЕН СПОСОБ СНИЗИТЬ РИСК ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОВ

Лимфоциты В иммунной системы производят антитела, которые участвуют в борьбе с инфекцией. Однако антитела также способствуют удалению поврежденных тканей, например в форме атеросклеротических бляшек.

В ходе исследования на мышах, у которых отсутствовали антитела, ученые из Швеции обнаружили, что антитела IgG стабилизируют бляшки, которые аккумулируются на стенках артерий, что снижает риск образования тромба.

Ученые установили, что при отсутствии антител формируются бляшки маленького размера, однако они содержат больше липидов и меньше мышечных клеток, чем нормальные бляшки. Это демонстрирует нестабильность данных бляшек и большую вероятность разрушения.

Необходимым ингредиентом для стабильности бляшек являются антитела IgG, наиболее распространенные в крови. Дальнейший анализ показал, что гладкомышечные клетки аорты нуждаются в данных антителах для правильного деления. При некорректном делении бляшки уменьшаются в размере и становятся менее стабильными.

Ученые надеются, что полученные результаты могут стать основой для разработки нового метода лечения атеросклероза и помогут снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.



РОССИЙСКИМИ УЧЕНЫМИ СОЗДАНА ИСКУССТВЕННАЯ ПОЧКА ДЛЯ ДИАЛИЗА ВЕСОМ 3,5 КГ

В Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова ученые создали искусственную почку весом 3,5 кг, которая может использоваться для искусственного очищения крови и других жидкостей в организме (диализ) у пациентов с почечной недостаточностью. Разработанный аппарат был протестирован на животных. В ходе исследования ученые смогли существенно продвинуться в понимании механизмов, делающих возможным перитонеальный диализ с регенерацией отработанного раствора. Отмечается, что соответствующий аппарат может использоваться амбулаторно, а во время процедуры человек может заниматься своими делами. Директор Института бионических технологий и инжиниринга Первого МГМУ Дмитрий Телышев рассказал, что команда ученых предлагает альтернативный механизм борьбы с почечной недостаточностью посредством носимой искусственной почки, позволяющей не только повысить мобильность пациентов, но и персонализировать лечение посредством управления процессом перитонеального диализа. Разработчики отмечают, что аппарат еще недоступен для пациентов и ранее применялся только на животных. Испытания прибора показали, что создание достаточно безопасного и при этом компактного устройства для диализа возможно, и оно может повысить эффективность очистки крови в несколько раз.



СЛАБИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО Регулакс® Пикосульфат® ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ ДЕЛИКАТНОЙ ПРОБЛЕМЫ!

- надежное действие (через 10-12 часов после приема)
- точность дозирования капель
- можно принимать при диабете
- можно давать детям (старше 4 лет)
- продается без рецепта

Krewel

Meuselbach

www.regulax.ru





ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ



ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ



МЕЖНАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ ВО
II ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

16-17 АПРЕЛЯ
2019 года

МОСКВА

ул. Нижняя Первомайская, д.70,
ФГБУ «Национальный
медико-хирургический центр
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России



Вольтарен



Для облегчения боли в суставах до 12 часов без таблеток**



* Наносить каждые 12 часов. Инструкция по медицинскому применению.

** Predel HG et al. Efficacy and Safety of Diclofenac Diethylamine 2.32% Gel in Acute Ankle Sprain. Med Sci Sports Exerc. 2012 Sep;44(9):1629-36. Применение препарата Вольтарен Эмульгель 2,32% каждые 12 часов обеспечивало длительное облегчение боли и улучшение функции при неосложненном растяжении связок лодыжки без применения пероральных НПВП. ЛП-002267 от 04.10.2013
Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксоСмитКляйн
АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», 123112, Москва, Пресненская наб., 10. Тел.: 8 495 777 98 50 | CHRUS/CHVOLT/0003/19

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы:

ДОСТИЖЕНИЯ, РАЗОЧАРОВАНИЯ, НАДЕЖДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.Ф. ПАВЛЫШ¹, В.Н. ХИРМАНОВ¹, А.В. ПАВЛЫШ²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС России: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Информация об авторах:

Павлыш Елена Федоровна – к.м.н., заведующий лабораторией эхокардиографии и функциональной визуализации сердечно-сосудистой системы отделения функциональной диагностики, доцент кафедры терапии и интегративной медицины Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова»

МЧС России; тел. +7(911) 917-01-45; e-mail: elena.pavlysh@mail.ru

Хирманов Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС России; тел. +7(911) 923-10-60; e-mail: vkhirmanov@mail.ru

Павлыш Андрей Владиславович – д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии и фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7(911) 921-67-95; e-mail: pavlysh_63@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены обзорные и статистические данные о сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваниях в России, данные мировых исследований о разных формах сердечной недостаточности в соответствии с современной классификацией, об их клинических, анамнестических и прогностических различиях, о разных подходах к лечению сердечной недостаточности, обсуждены перспективы данного направления кардиологии, в том числе актуальность с точки зрения оценки технологий здравоохранения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, сниженная фракция выброса, лечение сердечной недостаточности, оценка технологий здравоохранения

Для цитирования: Павлыш Е.Ф., Хирманов В.Н., Павлыш А.В. Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы: достижения, разочарования, надежды и перспективы. *Медицинский совет*. 2019; 6: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-14-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Heart failure. The current state of the problem:

ACHIEVEMENTS, FRUSTRATIONS, HOPES AND PROSPECTS

Elena F. PAVLYSH¹, Vladimir N. KHIRMANOV¹, Andrey V. PAVLYSH²

¹ The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 191015, Russia, Saint-Petersburg, 41 Kirochnaya St.

Author credentials:

Pavlysh Elena Fyodorovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Echocardiography and Functional Visualization of the Cardiovascular System at the Department of Functional Diagnostics, Associate Professor of the Department of Therapy and Integrative Medicine at the Institute of Additional Professional Education of the Federal State Budget Institution «A.M. Nikiforov All-

Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» Ministry of Emergency Situations of Russia; tel. +7(911) 917-01-45; e-mail: elena.pavlysh@mail.ru

Khirmanov Vladimir Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Cardiovascular Pathology Department of the Federal State Budgetary Institution «A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» Ministry of Emergency Situations

of Russia; tel. +7(911) 923-10-60; e-mail: vkhirmanov@mail.ru

Pavlysh Andrey Vladislavovich – Dr. of Sci. (Med), Head of the Pharmacology and Pharmacy Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel. +7(911) 921-67-95; e-mail: pavlysh_63@mail.ru

The article presents overview and statistical data on heart failure and cardiovascular diseases in Russia, world research data on various forms of heart failure in accordance with the modern classification, their clinical, anamnestic and prognostic differences, different approaches to the treatment of heart failure, discussion the prospects of this direction in cardiology, including the relevance of medical technology assessment.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, reduced ejection fraction, treatment of heart failure, health technology assessment

For citing: Pavlysh E.F., Khirmanov V.N., Pavlysh A.V. Heart failure. The current state of the problem: achievements, frustrations, hopes and prospects. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-14-19>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В кардиологии трудно найти более актуальную проблему, чем сердечная недостаточность (СН). Это исход большинства заболеваний сердца и причина смерти огромного количества людей. Кроме того, пациенты с СН представляют собой большое экономическое бремя для общества и системы здравоохранения.

В экономически развитых европейских странах от СН страдают около 28 млн человек, и решению этой проблемы уделяется большое внимание.

Однако сведения о СН в Российской Федерации весьма ограничены.

Точная распространенность СН в Российской Федерации на сегодняшний день неизвестна. Но на основании экстраполяции процентных данных о распространенности и динамике роста заболевания, полученных в исследовании ЭПОХА, была рассчитана распространенность СН в 2014 г., которая составила 10,2% [1].

Можно предположить, что в настоящее время в России количество пациентов с СН составляет около 15 млн человек (в пересчете распространенности заболевания 10,2% на текущую численность населения России в 2019 г. – 146 975,7 тыс. человек). Однако реальная цифра на сегодняшний день, вероятно, больше, что связано со старением населения и неуклонной динамикой роста распространенности СН.

Говоря языком журналистики, если бы все пациенты Российской Федерации с СН жили в одном городе, то его население превысило бы население Москвы и составило бы почти три Санкт-Петербурга.

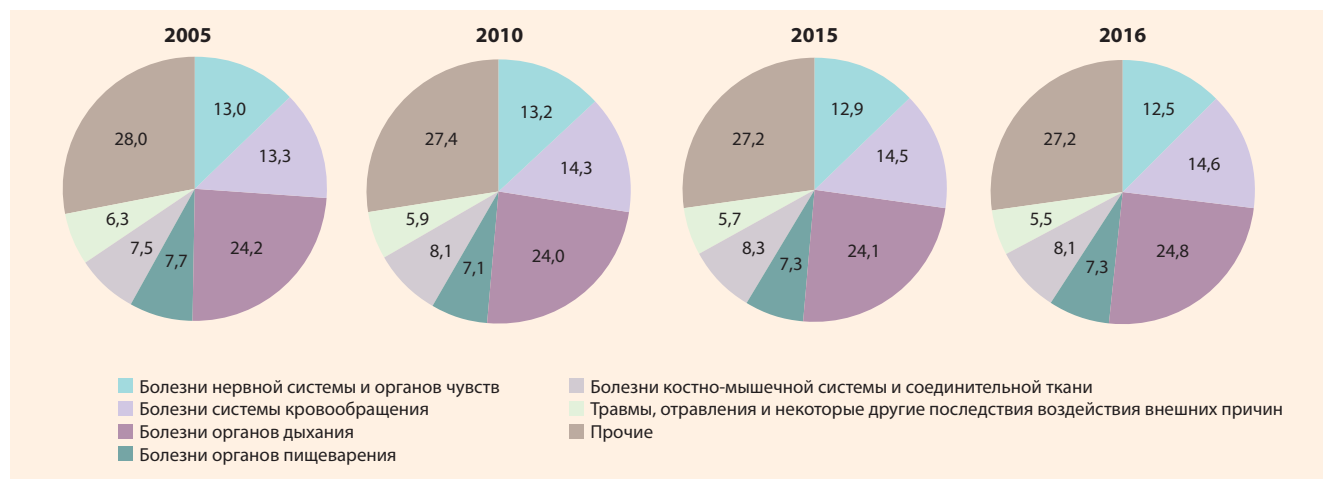
К сожалению, данные Росстата – основного источника статистической информации в России – не содержат сведений о частоте встречаемости СН, так же как и о ее структуре (например, острая/хроническая, с сохраненной/сниженной фракцией выброса), или причине смертности населения.

Росстатом представлены сведения о сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) в целом. Сборник Росстата «Здравоохранение в России» издается раз в 2 года, последний в 2017 г. Эта информация хотя и не очень обширна, может быть интересна с той точки зрения, что практически каждое из ССЗ может приводить к развитию СН.

В структуре общей заболеваемости населения, по данным Росстата, ССЗ занимают от 13,3 до 14,6% в разные годы с 2005 по 2016 г. с небольшой тенденцией к росту (рис. 1).

В разделе «Заболеваемость населения» указана частота заболеваемости болезнями системы кровообращения. И среди них выделены болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (табл. 1).

● **Рисунок 1.** Структура общей заболеваемости населения
● **Figure 1.** Structure of the general morbidity of the population



● **Таблица 1.** Заболеваемость ССЗ населения Российской Федерации

● **Table 1.** Incidence of SVDs among the population of the Russian Federation

	Зарегистрировано заболеваний у пациентов, всего		
	2010	2015	2016
Все болезни	226159,6 тыс. чел	234331,7 тыс. чел	237067,7 тыс. чел
Болезни системы кровообращения, из них	32435,8	34013,4	34640,9
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	11787,2	13948,9	14545,5
ИБС, из нее	7374,4	7576,5	7639,5
• стенокардия	3105,6	2811,3	2782,7
• ОИМ	155,3	159,7	159,0
Цереброваскулярные болезни	7031,4	7114,8	7009,3

Также Росстат приводит данные об основных причинах смерти. Болезни системы кровообращения находятся на первом месте, превышают частоту смерти от новообразований и составляют примерно половину от всех умерших. Так, в 2016 г. из всех умерших 1 891 000 человек, от болезней системы кровообращения, включая цереброваскулярные, умерли 904 100 (табл. 2).

В трудоспособном возрасте ССЗ составляют несколько меньшую долю в структуре причин смерти по сравнению с населением в целом, но тем не менее остаются самой частой причиной смерти и в этой категории населения (рис. 2).

Более подробно информация о ССЗ Росстатом не анализируется в отличие от многих других групп заболеваний (онкологических, туберкулеза, инфекций и т.д.). Сердечная недостаточность в отчете Росстата вообще не упоминается.

Сведения об эпидемиологии СН в Российской Федерации в основном базируются на серии мультицентровых исследований ЭПОХА (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН), выполненных рядом медицинских центров в России за период с 1998 по 2015 год. Это исследование имеет большую ценность для понимания положения дел в проблеме СН и является серьезным базисом и отправной точкой для дальнейших исследований в этой области.

Исследование ЭПОХА-ХСН охватывало 10 регионов Российской Федерации (республики Татарстан, Чувашия, Пермский и Ставропольский край, Нижегородскую, Воронежскую, Оренбургскую, Кировскую, Рязанскую, Саратовскую области) и суммировало информацию о 19503 респондентах [2, 3].

Совместно исследования ЭПОХА-ХСН и Эпоха-Госпитализация, в котором на примере 750 госпитализированных пациентов верифицировался диагноз СН, позволили определить распространенность хронической СН (ХСН) в Российской Федерации. Оказалось, что 7% населения имеют СН любого функционального класса (ФК), а 2,1% имеют ХСН III-IV ФК.

За 16 лет в России отмечается более чем двукратный рост распространенности хронической СН от 4,9% (1998) до 10,2% (2014). Причем наблюдается еще больший рост числа пациентов с высоким III-IV ФК СН: от 1,2% (1998) до 4,1% (2014).

В 2012 году появилась классификация, разделяющая СН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракцией выброса, ФВ) и со сниженной ФВ [13].

Выделение группы больных с сохраненной ФВ стало очень важным, возможно, переломным шагом в понимании синдрома СН в целом.

В последние годы в классификации присутствуют 3 группы: с сохраненной ФВ, с промежуточной ФВ и со сниженной ФВ [12]. СН с сохраненной и со сниженной

● **Таблица 2.** Умершие по основным классам причин смерти

● **Table 2.** Deaths by major classes of cause of death

	2005	2010	2013	2014	2015	2016
	Тысяч человек					
Умершие от всех причин	2303,9	2028,5	1871,8	1878,0	1908,5	1891,0
в том числе: от болезней системы кровообращения	1299,5	1151,9	1001,8	940,5	930,1	904,1
из них:						
• от ишемической болезни сердца (I20-I25)	625,5	597,9	529,8	492,3	494,6	481,8
• в том числе от инфаркта миокарда (I21-I22)	64,0	67,4	66,3	63,9	63,7	62,9
• от цереброваскулярных болезней (I60-I69)	465,2	372,2	310,5	295,6	290,3	279,8
	На 100 000 человек населения					
Умершие от всех причин	1605,3	1420,0	1304,3	1305,8	1303,6	1289,3
из них: от болезней системы кровообращения	905,4	806,4	698,1	653,9	635,3	616,4
из них:						
• от ишемической болезни сердца (I20-I25)	435,9	418,6	369,2	342,3	337,9	328,5
• из них от инфаркта миокарда (I21-I22)	44,6	47,2	46,2	44,4	43,5	42,9
• от цереброваскулярных болезней (I60-I69)	324,1	260,6	216,4	205,5	198,3	190,8

● **Рисунок 2.** Умершие в трудоспособном возрасте по полу и основным классам причин смерти в 2016 г. (в % от общего числа умерших соответствующего пола и возраста)
 ● **Figure 2.** Deaths in working age by sex and major classes of cause of death in 2016 (as a percentage of the total number of deaths by gender and age)



ФВ достаточно хорошо изучены. «Серой зоной» является СН с промежуточной ФВ. Пока нет четкого понимания, является ли это состояние переходной фазой на пути формирования СН с сохраненной либо сниженной ФВ или представляет собой отдельную форму заболевания.

Согласно исследованиям последних лет, пациенты с сохранной ФВ левого желудочка составляют от одной трети до половины от всех больных с СН. Их общая численность растет из года в год. По данным Рочестерского эпидемиологического исследования, ФВ > 50% имеют более 43% больных с ХСН[4]. По данным Фремингемского исследования, у 51 % пациентов была сохранная систолическая функция левого желудочка [5].

Пациенты с СН с сохраненной ФВ и со сниженной ФВ, это две принципиально различные группы больных, можно сказать, с разными заболеваниями. Безусловно, их объединяет общий исход в симптомокомплекс СН, но они имеют принципиально разные механизмы формирования и развития заболевания, разный патогенез и даже разную этиологию исходного заболевания сердца.

Портрет больного со сниженной ФВ: обычно это пациент, перенесший один или больше инфарктов с обширными рубцовыми полями, возможно, с исходом в дилатацию левого желудочка (ЛЖ) или реже – пациент с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Портрет больного с сохраненной ФВ: обычно это гипертоник, с ожирением, с выраженной гипертрофией ЛЖ, с признаками диастолической дисфункции ЛЖ, с большим левым предсердием и, как следствие, с возможным присоединением фибрилляции предсердий, часто с сахарным диабетом, также нередко с ИБС, но без обширных постинфарктных рубцовых полей.

Существенная разница между этими двумя группами подтверждается рядом проведенных исследований.

По данным исследования, выполненного на базе клиник провинции Онтарио (Канада), пациенты с сохранной ФВ левого желудочка составили 44% [8]. Они были немногим старше (75 лет против 72 лет; $p < 0,001$), чаще встречались женщины (66% против 37%; $p < 0,001$), чаще имели артериальную гипертензию (55% против 49%; $p = 0,005$) и фибрилляцию предсердий (31,8% против 23,6%; $p < 0,001$). Также у них чаще встречалась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (17,7% против 13,2%; $p = 0,002$) [5]. В этом исследовании отмечено отсутствие достоверного различия смертности между группами пациентов с сохраненной и сниженной ФВ левого желудочка.

В клинике Мэйо (США) был проведен ретроспективный анализ пациентов за период 1987–2001 гг., выписанных с диагнозом СН в соответствии с Фремингемскими критериями [6].

Пациенты с сохранной ФВ левого желудочка отличались несколько более старшим возрастом (74,4 против 71,7 года), большей частотой ожирения (41,4% против 20,5%), меньшим содержанием гемоглобина (118 г/л против 125 г/л) ($p < 0,001$) и чаще это были женщины (65,4% против 44,3%). Предшествующая кардиальная патология пациентов с сохранной ФВ характеризуется большей частотой артериальной гипертензии (62,7% против 48,0%), фибрилляции предсердий (41% против 28,5%). У них реже встречались ИБС (52,9% против 63,7%) и выраженная патология клапанов сердца (2,6% против 6,5%) ($p < 0,001$).

Общая смертность лиц с сохранной ФВ была ниже (29% против 32% в течение первого года; 65% против 68% в течение 5 лет), однако немногим лучше, чем у пациентов со сниженной сократимостью левого желудочка.

На основании ретроспективного анализа данных Национального регистра острой декомпенсации СН (США) было выявлено следующее. Около половины госпитализаций обусловлено декомпенсацией СН у пациентов с сохраненной ФВ левого желудочка (50,4%). Так же как и в ранее упомянутых исследованиях, они были старше пациентов со сниженной ФВ левого желудочка (74 года против 70 лет), чаще это были женщины (62% против 40%), гипертоники (77% против 69%) и диабетики ($p < 0,001$).[8] У этих пациентов отмечался более высокий уровень систолического артериального давления (152,5 мм рт. ст. против 138,9 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), более низкая ЧСС (86,8 против 92,9; $p < 0,0001$), чаще встречался сахарный диабет (45% против 40%) и фибрилляция предсердий (21% против 17%; $p < 0,001$) [9].

Известно, что у больных с сохранной ФВ имеется достоверно более низкая клубочковая фильтрация и содержание гемоглобина [9].

По данным другого исследования (10), пациенты как с систолической дисфункцией, так и без нее имеют сходную продолжительность госпитализации и одинаково часто (примерно в половине случаев) выписываются из стационара с симптомами застоя.

Комбинация общей смертности и повторных госпитализаций в обеих группах была примерно одинаковой:

36,1% и 35,3% [10]. Годичная смертность больных с сохранной ФВ составила 29%, 5-летняя – 65%.

Во французском пятилетнем проспективном исследовании с 2000 по 2006 г., у 368 пациентов с СН с сохранной ФВ левого желудочка сердечно-сосудистая смерть наблюдалась в 59% из всех случаев смерти, смерть от других причин – в 41% [11].

Сходные показатели выживаемости регистрируются у пациентов с сохранной и сниженной ФВ левого желудочка как при краткосрочном, так и долгосрочном наблюдении. Кроме того, у больных с сохранной ФВ выше частота смертности по причинам, не связанным с сердечно-сосудистой системой. Также важным является тот факт, что за последние из анализируемых 15 лет отмечено улучшение выживаемости пациентов с систолической дисфункцией, в то время как для пациентов с сохранной ФВ левого желудочка ситуация не улучшилась [12].

Более поздние работы, посвященные СН, выполненные в последние годы, указывают на те же закономерности. СН с сохраненной ФВ часто ассоциирована с такими заболеваниями, как гипертензия, оперированная клапанная патология, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ожирение, ночное апноэ, болезни легких и почек [17]. Доля пациентов с СН с сохраненной ФВ составляет 50% и постоянно растет. Так, по данным округа Олмстед (Миннесота, США), из всех документированных случаев СН 38% и 54% были расценены как СН с сохраненной ФВ в 1987 и 2001 годах соответственно. [6, 16] Вероятно, быстрый рост встречаемости СН с сохраненной ФВ связан с увеличением распространенности ожирения, метаболического синдрома и артериальной гипертензии в популяции в целом [16]. Уровень летальности и госпитализаций существенно не отличается у больных с сохраненной и сниженной ФВ [17,18], но смертность от некардиальных причин у пациентов с сохраненной ФВ выше.

С 90-х годов прошлого столетия нейрогуморальная теория прочно вошла в наше понимание патологического процесса СН и до сих пор является базовой концепцией медикаментозного лечения СН и разработки новых лекарственных препаратов. Широко известные группы препаратов: бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сартаны, блокаторы альдостерона и более новые, такие как комбинация валсартана и сакубитрила, активно используются в настоящее время. Все они имеют доказательную базу для лечения пациентов со сниженной сократимостью ЛЖ.

В лечении СН со сниженной ФВ достигнуты огромные успехи, летальность этих пациентов снижается [17, 18], в то время как для лечения СН с сохраненной ФВ пока нет препаратов с доказанным влиянием на уровень выживаемости [16, 17].

Большие различия между СН с сохраненной ФВ и со сниженной ФВ полностью объясняют тот факт, что препараты, эффективные в лечении СН со сниженной ФВ, не работают или не столь эффективны у пациентов с сохраненной ФВ.

Несмотря на то что многие механизмы регуляции разных видов СН остаются общими, разные патогенез и патофизиология этих состояний требуют и разных подходов в лечении.

Несколько разных субстанций предполагалось использовать как специфические препараты для лечения диастолической сердечной недостаточности.

Так, претендентом на лекарственное средство был разработанный компанией Alteon Inc. препарат *алагебриум* (он же ALT-711). Это был первый претендент на лекарственное средство, который тестировался в клинической практике как вещество, разрывающее связи, образованные конечными продуктами гликирования, таким образом устраняя один из основных механизмов старения. Предполагалось, что благодаря этому эффекту *алагебриум* предотвращает многие механизмы дегенерации, связанные со «сшивкой белков», в частности формирование жесткой стенки сосудов, тем самым снижая систолическое артериальное давление и влияя на нарушения диастолы. Однако первые клинические испытания на людях не показали столь же убедительных результатов как на животных. Причиной неудачи, возможно, явилось то, что у животных и людей отличается молекулярная структура белковых «сшивок». В январе 2009 г. испытания *алагебриума* были прекращены [19, 20].

Другой препарат, *серелаксин* (в инъекционной форме), разработанный для лечения острой СН, по данным экспериментальных исследований, оказывал кардиопротективное действие и влияние на ремоделирование соединительной ткани за счет уменьшения фиброза и гипертрофии миокарда, воспаления и окислительного стресса. Потенциально он мог быть эффективен в лечении СН с сохраненной ФВ [22]. После завершения международного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы RELAX-AHF препарат был зарегистрирован и появился в России под торговым наименованием Реасанз, но просуществовал недолго [22]. В марте 2017 г. производитель инициировал процедуру отмены государственной регистрации лекарственного препарата Реасанз в Российской Федерации на основании результатов исследования RELAX-AHF-2, в котором не были достигнуты первичные конечные точки: статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности в течение 180 дней и улучшение течения СН к 5-му дню при добавлении *серелаксина* к стандартной терапии у пациентов с острой СН [23].

Астрагалолиды – новая надежда фармакологов и кардиологов. В экспериментальных работах на крысах показано, что под действием данных препаратов уменьшаются экспрессия протеинкиназы C-α и кальций-чувствительного рецептора, характерные для диастолической дисфункции, что влияет на фосфорилирование фосфоламбана, что приводит к восстановлению диастолической функции сердца у крыс [21, 24, 25].

Перспективными, но недостаточно изученными направлениями в области СН по-прежнему являются патологические механизмы регуляции системы кровообращения при разных формах данного заболевания и

вытекающие из данных фундаментальных исследований разработки новых лекарственных препаратов и методов лечения.

Очевидно, что все перечисленные попытки улучшить контроль за течением, а главное исходами СН требуют привлечения дополнительных ресурсов системы здравоохранения. Принятие такого рода решений сегодня уже не представляется возможным без использования современных методов доказательной медицины. Одним из распространенных в последние годы способов определения эффективности новых медицинских технологий является активно прокладывающая себе дорогу система оценки технологий здравоохранения (ОТЗ). ОТЗ (health technology assessment, HTA) – междисциплинарная область, изучающая медицинские, социальные, этические и экономические аспекты применения медицин-

ских технологий с применением методов клинко-экономического (фармакоэкономического) и фармакоэпидемиологического анализа. Под медицинскими технологиями в системе ОТЗ понимают лекарства, медицинские изделия, методы и способы лечения, диагностики, профилактики, реабилитации, организации и т.п. [23]. Это предусматривают, в том числе и новые требования ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» к комплексной оценке новых лекарственных препаратов (ст. 4, п. 55, ст. 5, п. 5.1) [24]. Вполне оправданно, если дальнейшая работа в направлении поиска наиболее эффективных путей борьбы с социально-значимыми заболеваниями, в том числе сердечной недостаточностью, будет включать не только традиционное изучение их клинической эффективности и безопасности, но и оценку экономической целесообразности.



Поступила/Received 18.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):7–13. [Fomin I.V. Chronic Heart Failure in the Russian Federation: What We Know Today and What We Should Do. *Russian Cardiology Journal [Rossijskij kardiologicheskij zhurnal]*. 2016;8(136):7–13.] (In Russ.)
2. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 1) – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;7,1(35):4–7. [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 1) – ЕНРОНА-НСН. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7,1(35):4–7.] (In Russ.)
3. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 2) – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;7,3(37):112–5. [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 2) – ЕНРОНА-НСН. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7,3(37):112–5.] (In Russ.)
4. Напалков Д.А., Сулимов В.А., Сеидов Н.М. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. *Лечащий врач*. 2008;4:14–18. [Napalkov D.A., Sulimov V.A., Seidov N.M. Chronic heart failure: shift of focus on the initial stages of the disease. *Attending physician [Lechashhii vrach]*. 2008;4:14–18.] (In Russ.)
5. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988;108:7–14.
6. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;7:251–259.
7. Bratia R.S., Tu J.V., Lee D.S. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006;7:260–269.
8. Yancy C.W., Lopatin M., Stevenson L.W. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) database. *Am Coll Cardiol J*. 2006;47:76–84.
9. Шутлов А.М., Тармонова Л.Ю. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью. *Тер. архив*. 2007;12:25–27. [Shutov A.M., Tarmonova L.Yu. Kidney dysfunction and anemia in elderly patients with diastolic heart failure. *Ther. archive [Ter. arhiv]*. 2007;12:25–27.] (In Russ.)
10. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. For the OPTIMIZE-HF investigators and hospitals. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *Am Coll Cardiol J*. 2007;50:768–777.
11. Tribouilloy C. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29:339–347.
12. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016 July 14;37(27):2129–2200.
13. McMurray J.J.V. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33:1787–1847.
14. Lyle M.A., and Brozovich F.V. HFpEF, a Disease of the Vasculature: A Closer Look at the Other Half 2018. *Mayo Foundation for Medical Education and Research n Mayo Clin Proc*. 2018;nn(n):1–10.
15. Reddy Y.N., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(4):145–188.
16. Gladden J.D., Linke W.A., Redfield M.M. Heart failure with pre-served ejection fraction. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1037–1053.
17. Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1868–1877.
18. Bakris G.L., Bank A.J., Kass D.A., Neutel J.M., Preston R.A., Oparil S. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *American Journal of Hypertension*. 2004;17(12 Pt 2):235–305. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.08.022. PMID 15607432.
19. Little W.C., Zile M.R., Kitzman D.W., Hundley W.G., O'Brien T.X., Degroff R.C. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(3):191–195. PMID 15812746.
20. Ji Y., Wang T., Zhang X., Li L., Li L., Guo Y., Yang B., Wang Y., Zhu T. Astragalosides increase the cardiac diastolic function and regulate the «Calcium sensing receptor-protein kinase C-protein phosphatase 1» pathway in rats with heart failure. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jul;103:838–843. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.111. Epub 2018 Apr 24.
21. Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник, Росстат. М., 2017. [Healthcare in Russia 2017. Statistical collection, Rosstat. M., 2017.] (In Russ.)
22. Christopher A.P., Sandor J.K. The Role of Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. *Circ Cardio-vasc Imaging*. 2009;2:6–9.
23. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). 2015. [Electronic resource]. Режим доступа: <http://htaglossary.net/health+technology>.
24. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция). Консультант-Плюс. 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа:

Современные подходы к лечению инсомнии

В ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, Д.Я. БАГИРОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

Информация об авторах:

Курушина Ольга Викторовна – д.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: Ovkurushina@mail.ru

Барулин Александр Евгеньевич – д.м.н., зав. курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: Barulin23@mail.ru

Багирова Дилара Яшаровна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: D.bagirova2014@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена крайне распространенной проблеме современной медицины – нарушениям сна. С инсомнией в самых разнообразных проявлениях сталкиваются врачи различных специальностей. Данный обзор знакомит практикующих врачей с современной классификацией и подходами к диагностике инсомнии. Обсуждаются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения и критерии их эффективности. Показаны преимущества применения препарата Донормил у этой категории пациентов.

Ключевые слова: инсомния, донормил

Для цитирования: Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике. *Медицинский совет*. 2019; 6: 20-26. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern approaches to the management of insomnia

IN GENERAL THERAPEUTIC PRACTICE

Olga V. KURUSHINA, Alexander E. BARULIN, Dilara Ya. BAGIROVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 400131, Russia, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, 1

Author credentials:

Kurushina Olga Viktorovna – Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics with Course of Neurology, Manual Therapy, Reflexotherapy, Department of Continuing Medical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: Ovkurushina@mail.ru

Barulin Alexander Evgenyevich – Dr. of Sci. (Med.), Head of Course of Neurology, Manual Therapy, Reflexotherapy, Department of Continuing Medical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: Barulin23@mail.ru

Bagirova Dilara Yasharovna – Assistant Professor of Chair for Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics with Course of Neurology, Manual Therapy, Reflexotherapy, Department of Continuing Medical Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: D.bagirova2014@yandex.ru

ABSTRACT

The article is devoted to the extremely common problem of modern medicine - sleep disorders. Insomnia in a variety of manifestations faced by doctors of different specialties. This review introduces practitioners to the modern classification and approaches to the diagnosis of insomnia. Both pharmacological and non-pharmacological methods of treatment and criteria for their effectiveness are discussed. Advantages of Donormil in insomnia treatment was demonstrated.

Keywords: insomnia, donormil

For citing: For citing: Kurushina O.V., Barulin A.E., Bagirova D.Ya. Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 20-26. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Сон – это сложное психофизиологическое состояние, непосредственно определяющее психическую и биологическую активность человека. Это определение общеизвестно, как и то, что сон является абсолютно необходимой жизненной потребностью человека. Но несмотря на это, в последнее время нарушения сна становятся все более и более распространенными. Проблема становится настолько актуальной, что в XX для привлечения внимания общественности был даже предложен Международный день сна. Но, к сожалению, тенденция к росту сомнологических проблем сохраняется.

Нарушения сна – это не только нарушение нормального процесса отдыха человека, ухудшение качества жизни. Неоднократно было продемонстрировано, что инсомния является независимым фактором, ухудшающим течение соматических заболеваний, приводящим к психоэмоциональным расстройствам различной степени выраженности. Более того, нарушение нормального процесса сна затрудняет и естественный метаболизм мозга человека, ведет к накоплению патологического белка и в итоге – к развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Значимость нарушений сна признана медицинским сообществом и привела к созданию отдельной Международной классификации расстройств сна (МКРС), которая в 2014 году была пересмотрена уже в третий раз. Наиболее распространенными в популяции и клинически значимыми расстройствами, согласно МКРС, являются инсомнии и расстройства дыхания во сне.

В МКРС инсомния определяется как синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточных условий и количества времени для сна, и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности [3]. Она может являться синдромом целого ряда заболеваний или самостоятельным заболеванием, которое является коморбидным соматической и неврологической патологии и, несомненно, ухудшает и утяжеляет ее течение.

Инсомния традиционно квалифицируется как одно из наиболее тяжело субъективно переносимых и дезадаптирующих проявлений невротических расстройств. Клиническая феноменология инсомнии включает: пресомнические расстройства (трудности начала сна), интрасомнические (трудности во время сна) и постсомнические расстройства (возникающие вскоре после пробуждения).

По уровню своей распространенности многими исследователями инсомния рассматривается как болезнь социальной значимости, ее распространенность в популяции оценивается в 9–15% [1]. В то же время преходящие симптомы нарушения сна выявляются намного чаще (у 30–35%), а эпизодически инсомния знакома практически 85% населения. Хроническая инсомния в 1,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, причем с возрастом жалобы на нарушения сна только возрастают.

Нарушения сна утяжеляют течение многих психосоматических и нервно-психических расстройств, приводят к развитию пограничной патологии. Бессонница часто служит основной причиной обращения за медицинской помощью. Однако отсутствие работ как инициальным сомнологическим проявлениям препятствует разработке клинических критериев ранней диагностики и профилактике этих нарушений. Это приводит к затяжному течению и хронизации инсомний. В то же время сейчас сомнология является одной из самых развивающихся областей неврологической науки, так как современные возможности диагностики с помощью функциональных нейровизуализационных методов и все более доступной полисомнографии позволяют провести дифференциальную диагностику сложных неврологических синдромов, приводящих к сбою циркадианных ритмов. Эти новые возможности привели к тому, что в последней классификации (МКРС-3) произошли значительные изменения в понимании инсомнии с точки зрения ее концептуальной основы. Многолетние наблюдения показали, что симптомы отдельных клинических форм, а также первичных и вторичных инсомний в большинстве случаев накладываются друг на друга, затрудняя дифференциацию ее подтипов. В предыдущей версии МКРС инсомния рассматривалась с позиции первичного и вторичного расстройства, связанного с лежащим в его основе психическим, соматическим заболеванием, а также злоупотреблением психоактивными веществами. Учитывая общность патогенетических механизмов и методов терапии, в настоящее время инсомнию предложено рассматривать как самостоятельное заболевание, коморбидное другим.

В МКРС-3 выделяют три клинические формы инсомнии:

1. Хроническая инсомния (длительность более 3 месяцев).
2. Острая инсомния (длительность менее 3 месяцев).
3. Инсомния неуточненная (временный диагноз).

В терапевтической практике расстройствам сна традиционно не уделяется достаточного внимания, между тем соматическая патология может служить как источником проблем со сном, так и значительно ухудшаться на фоне инсомнических жалоб. Так, расстройства сна на фоне хронической соматической патологии могут возникать на фоне респираторных заболеваний (синдром обструктивного апноэ – состояние остановки дыхания с предшествующим периодом храпа, чаще выявляемого у тучных мужчин второй половины жизни, также расстройства сна могут быть вызваны кашлем и другой респираторной патологией), кардиоваскулярной патологии (стенокардия, артериальная гипертензия, аритмии и др.), хронических болевых синдромов, кожных заболеваний, протекающих с зудом, синдрома «беспокойных ног» и другой соматической патологии.

Отдельного внимания заслуживает сочетание расстройств сна и депрессии. Эти два состояния являются коморбидными, присоединение инсомнических расстройств к изменению психоэмоционального статуса ведет к закреплению негативных тенденций и формиро-

ванию более стойкого депрессивного расстройства. Среди пациентов с депрессией инсомния как жалоба встречается в 80% случаев, а среди пациентов клинически значимая депрессия формируется у каждого 4 пациента.

В то же время необходимо помнить, что фармакотерапия внутренних болезней также может являться причиной развития инсомнии. Ятрогенными факторами развития нарушений сна могут быть: прием антидепрессантов (ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина), психостимулянтов (кофеина, препаратов эфедры), деконгестантов (псевдоэфедрин, фенилэфрин), бета-блокаторов, агонистов и антагонистов альфа-рецепторов, диуретиков, гиплипидемических средств, бронходилататоров (теофиллина, альбутерола). Все эти группы препаратов достаточно широко применяются в практической медицине, поэтому при составлении плана терапевтических мероприятий необходимо учитывать и профилировать и это их побочное действие. Не следует забывать о возможности развития нарушений сна при хроническом приеме даже небольших доз алкоголя.

● **Таблица.** Диагностические критерии инсомнии по МКРС-3

● **Table.** Diagnostic criteria for insomnia according to International Classification of Sleep Disorders-3

А. Пациент или его близкие отмечают одно или более из следующего

1. Трудности при засыпании (инициации сна)
2. Трудности поддержания сна (частые пробуждения)
3. Окончательное пробуждение ранее желаемого времени
4. Нежелание (сопротивление) спать по соответствующему графику
5. Нарушения сна без участия родителей или другого человека

В. Наличие одной или нескольких из следующих проблем в течение дня, связанных с нарушением ночного сна

1. Усталость, общее недомогание
2. Нарушение внимания, концентрации или ухудшение памяти
3. Нарушения в социальных, семейных отношениях, появление трудностей в работе или обучении
4. Нарушение настроения, раздражительность
5. Дневная сонливость
6. Поведенческие проблемы (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия)
7. Снижение мотивации, энергичности, инициативности
8. Подверженность ошибкам, несчастным случаям
9. Неудовлетворенность и беспокойство по поводу своего сна

С. Вышеперечисленные жалобы не могут быть объяснены недостаточным временем или некомфортными условиями места, отведенными для сна

Д. Нарушение сна и сопутствующие дневные симптомы наблюдаются не менее трех раз в неделю

Е. Нарушение сна и сопутствующие дневные симптомы присутствуют в течение более трех месяцев (для хронической инсомнии)

Ф. Проблемы сна и бодрствования нельзя объяснить наличием другого расстройства сна

ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза инсомнии должны присутствовать все нижеприведенные критерии (табл.).

Для проведения научных исследований стандартом диагностики нарушений сна является полисомнографическое исследование. Однако в качестве повседневной рутинной диагностической процедуры полисомнография не используется, а назначается врачом-сомнологом после того, как возникают сложности в диагностике и лечении.

При постановке диагноза инсомнии необходимо учитывать, что для этой категории пациентов, в отличие от здоровых людей, характерно субъективно переоценивать длительность засыпания и количество пробуждений и недооценивать продолжительность своего сна по отношению к объективным показателям полисомнографии. Это несоответствие может быть связано с физиологическим гипервозбуждением и быть одним из основных признаков инсомнии.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СНА

Основные положения:

■ При лечении инсомнии используют как нелекарственные, так и лекарственные методы, как самостоятельно, так и в сочетании друг с другом. К нелекарственным методам относятся соблюдение гигиены сна, психотерапевтические подходы, физиотерапия, фототерапия.

■ При оценке эффективности проводимого лечения бессонницы, как правило, достаточно ориентироваться на субъективную удовлетворенность пациента сном и нормализацию качества дневной активности.

■ Важной задачей является исключение курабельных причин инсомнии. Оно включает лечение психопатических и пограничных психических расстройств, эндогенных психических, органических неврологических, соматических заболеваний, отказ от злоупотребления психотропными средствами и алкоголем, адекватную терапию сонных апноэ и синдрома «беспокойных ног».

■ Транзиторные (острые) инсомнии обычно проходят самостоятельно или при устранении вызвавших их причин.

■ Необходимо применять лекарственные препараты с доказанной эффективностью и с учетом представлений о свойствах современных снотворных средств (сопутствующих и побочных эффектов, периода полураспада и др.).

Нелекарственные методы

Немедикаментозная терапия является менее дорогой и имеет меньше побочных эффектов в сравнении с фармакологической терапией. Последняя должна быть использована в том случае, если для пациента крайне важно быстрое достижение позитивного эффекта.

Немедикаментозное лечение инсомнии оценивают как эффективное в том случае, если оно уменьшает латентный период или увеличивает общую продолжительность сна на 30 мин. Во многих исследованиях, посвя-

щенных изучению эффективности терапии инсомнии, используют дневники пациентов, в которых они отмечают свои впечатления о сне. В них пациенты фиксируют общую продолжительность сна, длительность латентного периода, количество ночных пробуждений.

Нелекарственные методы многообразны: соблюдение гигиены сна, психотерапия, фототерапия, энцефалофония, иглорефлексотерапия, биологическая обратная связь, физиотерапия (гидротерапия, аэроионотерапия, электро-терапия, климатотерапия, приборы, регулирующие ритм дыхания).

Гигиена сна – неотъемлемый компонент лечения любых форм инсомний, она включает рекомендации:

- ложиться спать и вставать в одно и то же время;
- исключить дневной сон, особенно во второй половине дня;
- не употреблять на ночь чай и кофе, а также алкоголь;
- уменьшить умственную нагрузку, избегать стрессовых ситуаций, особенно в вечернее время;
- выполнять физическую нагрузку в вечернее время, но не позднее, чем за 3 ч до сна;
- обеспечить комфортный режим в спальне (проветривание, температура не более 21 °С).
- регулярно использовать водные процедуры перед сном – прохладный душ (небольшое охлаждение тела является одним из элементов физиологии засыпания). В некоторых случаях можно применять теплый душ (комфортной температуры) до ощущения легкого мышечного расслабления. Использование контрастных водных процедур, излишне горячих или холодных ванн не рекомендуется.

Этот метод может быть достаточным и единственным в ряде случаев, в частности у пожилых пациентов и при инсомнии, обусловленной нарушением гигиены сна, но в любом случае он является обязательным при использовании других подходов к терапии бессонницы.

Психотерапия (рациональная психотерапия, аутогенная тренировка, гипноуггестивные методы, индивидуальная и групповая психотерапия) – распространенный способ лечения многих заболеваний. Роль психотерапии в лечении инсомнии заключается в коррекции существующих психопатологических симптомов и синдромов. Особое внимание необходимо уделять уменьшению уровня тревожности как наиболее частому симптому, сопутствующему нарушениям ночного сна и являющемуся важным патогенетическим фактором повышения уровня церебральной активации.

Фототерапия – метод лечения ярким белым светом (интенсивностью от 2000 до 10000 люкс), основанный на современных представлениях о влиянии яркого света на нейротрансмиттерные (серотонин, допамин, мелатонин) системы мозга и позволяющий через систему глаз, гипоталамус и эпифиз управлять циркадианными ритмами, в т. ч. циклом «сон – бодрствование».

Лекарственные методы

Применение лекарственных средств для купирования инсомнических нарушений у пациентов с коморбидной

соматической патологией заслуживает особого внимания. В ряде случаев основное заболевание или проводимая терапия препятствует подбору адекватного снотворного и приводит к трудностям в разработке терапевтической стратегии. Кроме того, большое количество назначенных пациенту препаратов снижает комплаентность и приводит к неправильному приему снотворного. Поэтому именно эта группа больных с инсомниями заслуживает особого внимания и аккуратности при выборе способа купирования нарушений сна. Современная фармакотерапия представлена в основном снотворными препаратами, влияющими на постсинаптический ГАМКергический комплекс.

1-е поколение – барбитураты (при лечении инсомний их назначение неоправданно из-за большого количества побочных эффектов).

2-е поколение – бензодиазепины. Большинство бензодиазепиновых препаратов достаточно быстро всасываются, их максимальная концентрация достигается через 1–3 часа после приема, период полувыведения колеблется от 2 до 100 часов, обеспечивают достаточную длительность сна. Однако регулярность их приема может приводить к кумуляции в организме, вызывать сонливость в дневное время, приводить к нежелательным побочным эффектам, в т. ч. к возникновению лекарственной зависимости. Кроме того, имеются данные об отрицательном влиянии бензодиазепинов на мнестико-интеллектуальные функции пожилых пациентов. Это существенно ограничивает возможности их применения у пациентов с соматической патологией.

3-е поколение – производные имидазопиридинов (золпидем), производное циклопирролона – зопиклон, производное пиазолопиримидинов – залеплон. Эта группа препаратов зачастую носит название «группа Z». Они остаются в арсенале врачей-неврологов, как средства симптоматической терапии острой инсомнии. В то же время большие надежды, связанные с применением этих лекарственных средств для купирования нарушений сна, к сожалению, не оправдались, так как они могут вызывать парадоксальную реакцию, в т. ч. в виде ночных кошмаров, усиления бессонницы [20], хождения во сне [21] и др.

Мелатонин – нейрогормон, синтезируемый шишковидной железой (эпифизом), эффективен при нарушениях сна различного происхождения. Секреция мелатонина уменьшается с возрастом, что может также быть причиной расстройства сна у лиц пожилого возраста. Табак, алкоголь, лекарственные препараты, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы кальциевых каналов, бензодиазепины, флуоксетин и стероиды, уменьшают продукцию мелатонина. В то же время при приеме мелатонина необходимо избегать яркого освещения, а также информировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата слабого контрацептивного действия [22].

Доксилламин (Донормил) является антагонистом центральных H1-гистаминовых рецепторов и оказывает снотворное, антигистаминное, седативное и менее

выраженное М-холиноблокирующее действие. Блокада гистаминергической системы приводит к снижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний [21]. Снотворный эффект Донормила реализуется по большей части за счет антигистаминного и антихолинергического действия, и именно поэтому есть основания говорить, что он обладает существенным преимуществом и перед бензодиазепиновыми гипнотиками, и перед препаратами группы Z. Комбинированное влияние препарата на рецепторы нескольких систем в ЦНС способствует усилению снотворного эффекта, а также развитию его седативного и противотревожного действия. Использование Донормила в общетерапевтической практике оправдано его высокой эффективностью в сочетании с отсутствием риска формирования зависимости.

Доксиламин обладает хорошей биодоступностью и достаточно длительным периодом полувыведения. При пероральном приеме максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч, период полувыведения равен 10 ч. Такие фармакокинетические показатели определяют быстрое развитие и продолжительность его снотворного эффекта. В отличие от большинства гипнотиков доксиламин сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не нарушая при этом физиологические фазы нормального сна и циркадные ритмы. В то же время выраженность его седативного действия сопоставима с барбитуратами.

Эффективность и безопасность применения Донормила подтверждено многочисленными исследованиями препарата у пациентов. Так, в крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) был продемонстрирован значительный терапевтический эффект доксиламина в отношении нарушений сна у послеоперационных больных [16]. Эта категория пациентов является особенно уязвимой как с точки зрения формирования нарушений сна из-за болевых и психоэмоциональных нарушений, так и с точки зрения подбора препарата, поскольку коморбидная патология обычно ограничивает применение бензодиазепиновых производных. В другом многоцентровом РКИ сравнивались эффективность и переносимость доксиламина с золпидемом и плацебо при лечении инсомнии (с изучением синдрома отмены). Высокое качество сна, отмечаемое на терапии изучаемыми препаратами, сохранялось в течение 1 недели после их отмены. Общая оценка в отношении переносимости препаратов после 2 недель терапии в 85% случаев была положительной. Исследование подтвердило преимущество доксиламина над плацебо в отношении снотворного действия, в котором продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость изучаемых препаратов без развития «синдрома отмены» [19]. Применение доксиламина у пациентов с сердечно-сосудистой патологией было изучено в исследовании Адаменко Р.Я. (2005) у больных с нарушениями сна на фоне артериальной

гипертензии (АГ). Пациенты с этой патологией требуют особого внимания при подборе средства для купирования инсомнических нарушений, так как побочные эффекты большинства седативных средств негативно влияют как на основное заболевание, так и на формирование синдрома апноэ во сне. В результате лечения Донормилом у всех пациентов значительно сокращалось время засыпания, увеличивалась общая продолжительность сна, исчезали пресомнические нарушения, реже отмечались ночные пробуждения, улучшался уровень бодрствования после сна [18]. Интересные данные по влиянию доксиламина на структуру сна и состояние когнитивных функций, памяти и скорости реакций при однократном приеме 15 мг доксиламина у здоровых добровольцев были получены Левиным Я.И. (2007). После приема препарата происходило значительное уменьшение времени бодрствования внутри сна при снижении продолжительности 1-й и увеличении длительности 2-й стадии сна. Не отмечалось влияния на общую продолжительность сна, количество пробуждений, длительность 4-й стадии фазы медленного сна, фазу быстрого сна, количество циклов сна. Анализ субъективной оценки сна и бодрствования показал, что прием доксиламина в сравнении с плацебо значительно улучшал качество сна, тогда как ясность сознания и состояние при пробуждении не отличались [19].

Важной особенностью доксиламина является возможность его применения при беременности, поскольку многочисленные исследования не выявили тератогенного эффекта препарата. Более того, применение Донормила при беременности обладает дополнительным преимуществом, так как его полисистемное влияние на нейротрансмиттерные системы ЦНС кроме выраженного снотворного и противотревожного действия позволяет снизить симптомы абдоминального дискомфорта (тошноту, рвоту) у этих пациенток. Учитывая выраженные ограничения подбора адекватного препарата для лечения инсомнии у этой категории женщин, можно говорить о том, что Донормил в данном случае будет являться препаратом выбора.

Таким образом, инсомния является независимым фактором, утяжеляющим течение соматических заболеваний. Поэтому, несмотря на определенные сложности при выборе средства для лечения инсомнических нарушений у пациентов с данной патологией, именно они несомненно нуждаются в адекватной коррекции нарушений сна. Влияние доксиламина сразу на несколько нейротрансмиттерных систем позволяет добиться хорошего снотворного эффекта, не нарушая структуру сна и не вызывая утяжеления симптомов соматической патологии. Применение Донормила продемонстрировало свою эффективность и безопасность даже у самых уязвимых категорий пациентов и поэтому может быть рекомендовано для широкого применения у пациентов терапевтического профиля.



Поступила/Received 11.03.2019

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 Скивбб»
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,
тел.: +7(495)775 9267,
факс: +7(495)775 9273

- Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS, Petrov ME. Insomnia: epidemiology and risk factors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:761-768.
- Вейн А.М. Расстройства сна. Основные патогенетические механизмы. Методы коррекции. С.-Петербург: МИА, 1995:6-12. [Wayne A.M. Sleep disorders. The main pathogenetic mechanisms. Correction methods. St. Petersburg: MIA, 1995:6-12.] (In Russ).
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders 3 ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). Журн неврол и психиатр 2011;111(6):64-67. [Golenkov A.V., Poluektov M.G. Prevalence of sleep disorders in Chuvashia residents (data from the blanket questionnaire survey) Zhurn. Nevrozov i Psikhiat. (In Russ).
- Левин Я.И., Ковров Г.В. Колыбельная по рецепту. Нарушения сна и их коррекция. РМЖ. 2003;3(3). [Levin Ya.I., Kovrov G.V. Cradlesong on prescription. Sleep disturbances and their correction. RMI. 2003;3(3).] (In Russ).
- Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., Коробельникова Е.А., Стрыгин К.Н., Тарасов Б.А., Посохов С.И. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005. [Levin Ya.I., Kovrov G.V., Poluektov M.G., Korabelnikova E.A., Strygin K.N., Tarasov B.A., Posokhov S.I. Insomnia, modern diagnostic and therapeutic approaches. M.: Medpraktika-M, 2005.] (In Russ).
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Бабушкин Я.Х., Куракова Е.А. Нарушение сна в общесоматической практике. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013;4(48):3-7. [Kurushina O.V., Barulin A.E., Babushkin Y.K., Kurakova E.A. Sleep disturbance in somatic practice. Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2013;4(48):3-7.] (In Russ).
- Курушина О.В., Багирова Д.Я., Яковлев С.С. Влияние недостаточной продолжительности сна на когнитивную функцию. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. 2017. С. 99. [Kurushina O.V., Bagirova D.Ya., Yakovlev S.S. The effect of insufficient sleep duration on cognitive function. Actual problems of experimental and clinical medicine. Materials of the 75th Open Scientifically-Practical Conference of young scientists and students of Volgograd State Medical University with international participation. 2017. p. 99.] (In Russ).
- Оковитый С.В., Титович И.А. Фармакологические принципы терапии инсомнии. Медицинский совет. 2018;6:26-30. [Okovity S.V., Titovich I.A. Pharmacological principles of insomnia therapy. Meditsinsky Sovet. 2018;6:26-30.] (In Russ).
- Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния. Медицинский совет. 2017;0:52-57. [Strygin K.N., Poluektov M.G. Insomnia. Meditsinsky Sovet. 2017;0:52-57.] (In Russ).
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Bassetti C. Sleep and stroke. In: Principles and practice of sleep medicine [edited by]. M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders 2011:993-1015.
- Buyse DJ, Hall M.L., Strollo PJ, Kamarck T.W., Owens J., Lee L., Reis S.E., Matthews K.A. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. J Clin Sleep Med. 2008;4(6):563-571.
- Cardinali D.P., Srinivasan V., Brzezinski A., Brown G.M. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. J Pineal Res. 2012;52(4):365-375.
- Schadeck S.B., Chelly M., Amsellem D. et al. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia – a placebo-controlled study. Sep Hop Pari. 1996;72(13-14):428-439.
- Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. Эффективная фармакотерапия. 2013;12:8-14. [Kovalzon V.M., Strygin K.N. Neurochemical mechanisms of sleep-wake regulation: the role of histamine receptors blockers in the treatment of insomnia. Effective Pharmacotherapy. 2013;12:8-14.] (In Russ).
- Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В. Хроническая инсомния в клинической практике терапевта. РМЖ. 2008;16(5):259-266. [Babak S.L., Golubev L.A., Gorbunova M.V. Chronic insomnia in the clinical practice of the therapist. RMI. 2008;16(5):259-266.] (In Russ).
- Адаменко Р.Я. Лечение инсомнии у больных хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Журнал практического врача. 2001;5:45-51. [Adamenko R.Ya. Treatment of insomnia in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. Zhurnal Prakticheskogo Vracha. 2001;5:45-51.] (In Russ).
- Левин Я.И. Сон, инсомния, доксиламин (Донормил). РМЖ. 2007;15(10):850-855. [Levin Ya.I. Sleep, insomnia, doxylamine (Donormil). RMI. 2007;15(10):850-855.] (In Russ).
- Инструкция по применению ЛП Ивадал® П №014944/01 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2afc1131-55b7-459e-8de3-c55e659fec46&t= [Patient Information Leaflet for Ivadal® P No 14944/01 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2afc1131-55b7-459e-8de3-c55e659fec46&t=] (In Russ).
- Инструкция по применению ЛП Имован® П №015904/01 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fe8ba0f-abb5-4280-a637-925b0b67fa51&t= [Patient Information Leaflet for Imovan® P No. 015904/01 https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9fe8ba0f-abb5-4280-a637-925b0b67fa51&t=] (In Russ).
- Инструкция ЛП Мелаксен на сайте РосМинЗдрав https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=906d1aaf-373c-4f0b-8589-15ceadab9935&t= [Patient Information Leaflet for Melaxen at RosMinZdrav website https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=906d1aaf-373c-4f0b-8589-15ceadab9935&t=] (In Russ).

Практические алгоритмы

ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Захаров Владимир Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени

И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(499) 248-63-00

Вахнина Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(499) 248-63-00

РЕЗЮМЕ

В статье изложены современные подходы к ведению пациентов с когнитивными нарушениями различной этиологии. Приведены алгоритмы синдромальной (легкие, умеренные, выраженные) и нозологической дифференциальной диагностики когнитивных расстройств, показано место диагностических лабораторных, инструментальных и нейрорадиологических методов исследования. Обсуждаются данные последних исследований об эффективности когнитивного тренинга, оптимизации образа жизни, физической активности, профилактическом значении своевременного лечения сердечно-сосудистых и иных заболеваний. Показаны возможности современной нейропротективной и симптоматической терапии когнитивных нарушений различной этиологии, место EGB 761 в лечении заболеваний с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, нейропротективная терапия, экстракт гинкго билоба

Для цитирования: Захаров В.В., Вахнина Н.В. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. *Медицинский совет*. 2019; 6: 27-33. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-27-33>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical algorithms

FOR MANAGING PATIENTS WITH COGNITIVE IMPAIRMENTS

Vladimir V. ZAKHAROV, Natalya V. VAKHNINA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Zakharov Vladimir Vladimirovich – Dr. of Sci.(Med.), Professor, Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of

Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(499) 248-63-00

Vakhnina Natalya Vasilyevna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(499) 248-63-00

ABSTRACT

The article presents modern approaches to the management of patients with cognitive impairment of different etiology. The authors presented the algorithms for syndromic (mild, moderate, severe) and nosological differential diagnosis of cognitive disorders, and showed the importance of diagnostic laboratory, instrumental and neuroradiological research methods. They discussed the latest research data on the effectiveness of cognitive training, lifestyle optimization, physical activity, and the prophylactic value of timely treatment of cardiovascular and other diseases. The paper shows the possibilities of modern neuroprotective and symptomatic therapy of cognitive impairment of different etiology, the role of EGB 761 in the treatment of diseases with cognitive impairment.

Keywords: cognitive impairment, dementia, neuroprotective therapy, ginkgo biloba extract

For citing: Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 27-33. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-27-33>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Самым распространенным видом неврологических расстройств, который встречается как в практике неврологов, так и врачей других специальностей, является нарушение высших мозговых (когнитивных, интеллектуальных) функций. Очень трудно представить себе заболевание головного мозга или церебральное осложнение соматического заболевания, которое не оказывало бы негативного влияния на когнитивные функции. По данным отечественного исследования «ПРОМЕТЕЙ», выполненного под руководством академика Н.Н. Яхно, снижение когнитивных функций выявляется почти у 70% амбулаторных неврологических пациентов пожилого возраста [1]. Риск когнитивных нарушений (КН) значительно повышается при наличии таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия и др. [2]. Поэтому необходима врачебная настороженность в отношении КН при работе с пациентами пожилого возраста и/или при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и других факторов риска КН.

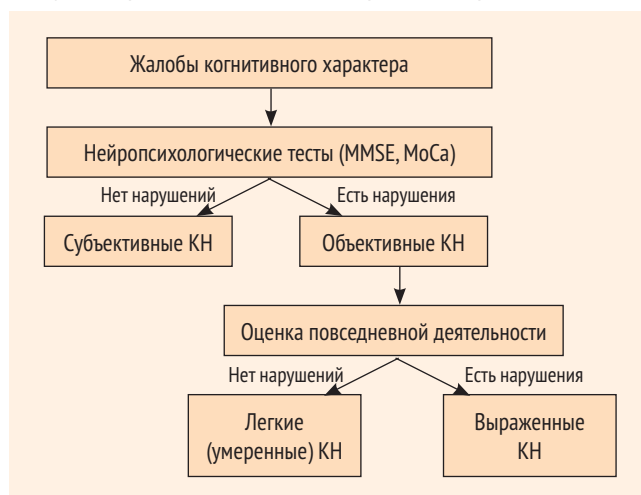
Когнитивные жалобы. Основанием для клинического исследования когнитивных функций служат жалобы пациента на забывчивость, трудности концентрации, снижение умственной работоспособности или повышенную утомляемость при интеллектуальной работе. Иногда когнитивные жалобы носят завуалированный характер. Так, пациенты с КН нередко сообщают о различных неприятных ощущениях в голове («голова как чугунная», «как пыльным мешком ударили», «тяжелая голова», «несвежая голова», «не моя, другая»), которые мешают сосредоточиться, работать и выполнять привычные дела. С нашей точки зрения, подобные жалобы также следует расценивать как субъективные эквиваленты когнитивных трудностей. Пациент с выраженными КН может совсем не предъявлять никаких жалоб из-за снижения критики или анозогнозии. Источником информации о когнитивном снижении в таких случаях являются родственники пациента или иные близкие люди.

Объективизация и оценка выраженности КН. Для объективизации состояния когнитивных функций пациента применяют нейропсихологические методы исследования. Чаще всего в клинической практике используются Мини-исследование умственного состояния (англ.: Mini-Mental State Examination, MMSE [3]) и Монреальский когнитивный тест (MoCa-тест) [4]. Последний более предпочтителен, потому что характеризуется большей чувствительностью: MoCa-тест выявляет КН на более ранних стадиях. Так, по данным авторов теста, его чувствительность (при критерии диагноза – 26 баллов) на стадии легких и умеренных КН составляет 90%, в то время как чувствительность MMSE – только 18% [4].

О наличии объективных КН у пациента можно говорить при двух условиях:

- при результатах тестов нижепринятых нормативов (26 баллов для MoCa-теста и 25 баллов для MMSE);
- при анамнестических данных о снижении когнитивных функций по сравнению с преморбидным уровнем (индивидуальной нормой).

- **Рисунок.** Алгоритм синдромальной диагностики КН
- **Figure.** Algorithm for syndromic diagnosis of cognitive impairment



При наличии анамнестических сведений о когнитивном снижении важной задачей врача является определить стадию снижения, так как от этого во многом зависит терапевтическая тактика.

Выделяют три стадии развития когнитивного дефицита:

- субъективные КН: имеются жалобы на стойкое снижение когнитивных функций по сравнению с недавним прошлым, однако результаты нейропсихологических тестов (MMSE, MoCa, другие методики) остаются в пределах принятого для соответствующего возраста и уровня образования норматива;
- легкие (умеренные) КН: результаты нейропсихологических тестов (MMSE, MoCa, другие методики) выходят за рамки принятого для возраста и уровня жизни норматива; однако пациенты остаются полностью самостоятельными в повседневной жизни;
- выраженные КН (деменция): когнитивные расстройства выражены настолько, что пациент нуждается в посторонней помощи, по меньшей мере в некоторых обычных жизненных ситуациях (например, при путешествиях, осуществлении финансовых операций, профессиональной деятельности и др.).

Схематически алгоритм диагностики и оценки тяжести КН приведен на рисунке.

Лабораторные и инструментальные исследования при КН. Снижение когнитивных функций не всегда развивается вследствие первичного церебрального заболевания. В некоторых случаях причиной КН может быть церебральная дисфункция вследствие системных дисметаболических расстройств при соматических, эндокринных заболеваниях или экзогенных интоксикациях (табл. 1). В этих случаях своевременная диагностика и коррекция метаболических показателей приводит к полному регрессу или значительному уменьшению выраженности имеющихся расстройств. Поэтому всем пациентам с КН, независимо от их тяжести, рекомендуется лабораторный скрининг дисметаболической энцефалопатии, который включает:

- общий анализ крови;

● **Таблица 1.** Дисметаболические энцефалопатии с КН
 ● **Table 1.** Dysmetabolic encephalopathy with cognitive impairment

- Электролитные нарушения (гипо- или гипернатриемия, гипо- или гиперкалиемия, гипо- или гиперкальциемия)
- Сердечная, печеночная, почечная или дыхательная недостаточность
- Алкоголизм, употребление психоактивных веществ, другие интоксикации
- Дефицит витаминов группы В, фолиевой кислоты
- Гипотиреоз, гиперкортицизм, другие эндокринопатии

■ исследование уровня глюкозы, биохимический скрининг заболеваний печени и почек (АСТ, АЛТ, креатинин, азот мочевины);

■ исследование ТТГ, витамина В12, фолиевой кислоты.

У пациентов с быстро прогрессирующими КН необходимо исключать электролитные расстройства, для чего целесообразно исследовать показатели натрия, калия и кальция. Редкой причиной быстро прогрессирующих КН является энцефалопатия Хашимото, которая характеризуется значительным (в десятки раз) повышением уровня антител к тиреопероксидазе.

Нейровизуализация. Желательно, чтобы каждому пациенту с КН любой степени выраженности хотя бы однажды была выполнена нейровизуализация – КТ или МРТ головного мозга. При наличии выраженных или прогрессирующих КН, с нашей точки зрения, нейровизуализация является обязательной. В случае если у пациента в процессе динамического наблюдения существенно изменяются клинические характеристики КН или ускоряется темп их прогрессирования, нейровизуализацию следует выполнить повторно.

Главной задачей нейровизуализации при КН является исключение угрожающих жизни заболеваний, таких как опухоль головного мозга, хроническая субдуральная гематома, абсцесс мозга и др. КТ или МРТ головы позволяют также подтвердить или исключить наличие внутренней гидроцефалии (расширение желудочков головного мозга), что характерно для одной из форм обратимых КН – нормотензивной гидроцефалии. Второй по значимости задачей нейровизуализации является дифференциальный диагноз между первичными церебральными заболеваниями с КН в клинической картине.

Нозологическая диагностика КН. После исключения так называемых «вторичных КН» (дисметаболические нарушения, опухоли головного мозга, нейроинфекция) следует уточнить, какое первичное церебральное заболевание лежит в основе КН. По статистике, чаще всего причиной КН являются болезнь Альцгеймера, сосудистые заболевания головного мозга, лобно-височная дегенерация и диффузная болезнь с тельцами Леви [5]. Нейропсихологические, неврологические и нейрорадиологические дифференциально-диагностические признаки перечисленных заболеваний приведены в таблице 2.

Скрининг и лечение тревожно-депрессивных расстройств. Тревога и депрессия представляют собой самые распространенные в популяции психические расстройства. Они могут вызывать когнитивное снижение или быть коморбидным состоянием, усугубляющим когнитивный дефицит. По эпидемиологическим данным, риск развития депрессии в течение жизни достигает 10% у мужчин и до 20% у женщин [6]. Согласно российскому исследованию КОМПАС (2004), распространенность депрессии в общей медицинской практике варьирует от 24 до 64% [7]. Частота встречаемости расстройств тревожного спектра, по данным популяционных исследований, составляет 6–14% среди взрослых лиц [8].

Как депрессия, так и тревога оказывает негативное влияние на когнитивные функции. Трехлетнее наблюдение за пациентами с депрессией показало, что во время обострения пациенты испытывают когнитивные трудности в среднем 94% времени бодрствования. Представляет интерес, что во время ремиссии этот показатель снижается, но остается достаточно высоким (44%) [9]. Таким образом, у части пациентов когнитивные трудности сохраняются несмотря на регресс эмоциональных расстройств. Возможно, это связано с тем, что депрессия через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может способствовать атрофическим изменениям в таких важных для познавательной деятельности церебральных структурах, как медиальная височная кора и гиппокамп [10]. Повышенная тревога, по данным Т.Г. Вознесенской,

● **Таблица 2.** Дифференциальный диагноз наиболее частых дементирующих заболеваний
 ● **Table 2.** Differential diagnosis of the most frequent dementiating diseases

Заболевание	Нейропсихологические особенности	Неврологический статус	Нейрорадиологические характеристики
Болезнь Альцгеймера	Нарушения памяти преимущественно на события недавнего прошлого, зрительно-пространственная агнозия, конструктивная апраксия, акалькулия, аномия	Норма	Атрофия медиальных отделов височных долей
Болезнь диффузных телец Леви	Брадифрения, флюктуации, умеренные нарушения памяти, зрительно-пространственного гнозиса, конструктивного праксиса, управляющих функций, зрительные галлюцинации	Паркинсонизм	Неспецифические атрофические изменения
Хроническая ишемия мозга	Брадифрения, флюктуации, умеренные нарушения памяти, зрительно-пространственного гнозиса, конструктивного праксиса, управляющих функций	Лобная дисбазия, псевдобульбарный синдром	Инфаркты мозга, микрокровоизлияния, диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз)
Лобно-височная дегенерация	Нарушение управляющих функций, прогрессирующая афазия	Норма	Атрофия лобных и передних отделов височных долей

также ассоциируется с более низкими результатами нейропсихологических тестов [11].

Учитывая возможное негативное влияние тревоги и депрессии на когнитивные функции и высокую коморбидность тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств, у всех пациентов с КН необходимо исследовать эмоционально-поведенческую сферу. Для этого целесообразно использовать формализованные опросники (например, госпитальную шкалу тревоги и депрессии), которые позволяют провести скрининг с минимальными затратами времени врача.

При выявлении тревожно-депрессивных расстройств необходима их медикаментозная коррекция. При этом следует избегать препаратов с холинолитическим эффектом, так как они могут усугублять когнитивный дефект. С учетом безопасности и переносимости предпочтительны антидепрессанты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (эсциталопрам, сертралин, пароксетин, флюоксетин, флувоксамин и др.), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, дулоксетин, милнаципрам) и другие препараты, не влияющие на ацетилхолинергическую систему (агомелатин, вортиоксетин, тразадон и др.).

Коррекция сосудистых факторов риска и КН. Артериальная гипертензия является одним из наиболее сильных факторов риска КН, что подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями. Метаанализ, объединивший 6 крупных международных рандомизированных клинических исследований (Syst-Eur, PROGRESS, SCOPE, SHEP, PROFESS, HYVET, в общей сложности более 19 000 пациентов), показал, что на фоне антигипертензивной терапии достоверно снижается риск когнитивного ухудшения. Оно определялось как снижение результата MMSE на 3–4 балла и более. Этот эффект не зависел от класса используемых лекарственных средств. В то же время снижение риска деменции было статистически недостоверным [12]. По ретроспективным наблюдениям прослеживается статистическая связь с возрастом начала терапии и ее продолжительностью: чем моложе были пациенты в начале и чем длительнее было наблюдение, тем более существенно снижался риск деменции [21–25].

Лечение статинами, вероятно, не оказывает значительного влияния на риски возникновения, темпы прогрессирования или выраженность КН. В исследованиях Heart Protection Study [18] и PROSPER [19] не было получено достоверного влияния статинов на когнитивные функции пациентов с сосудистыми факторами риска. В других работах анализировалось влияние статинов на когнитивные функции пациентов с начальными и средними стадиями болезни Альцгеймера. Однако статистически значимых различий с плацебо также не было получено [20].

В двух крупных рандомизированных исследованиях анализировалась связь между терапией дезагрегантами и КН. В работе «Аспирин в лечении бессимптомного атеросклероза» (3350 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет) через 5 лет наблюдения отсутствовали достоверные различия по когнитивным показателям между группой ацетилсалициловой кислоты (100 мг/сут) и плацебо [21].

Другие антитромбоцитарные препараты (комбинация ацетилсалициловой кислоты с дипиридамолом медленного высвобождения, клопидогрел) также не показали каких-либо преимуществ перед плацебо (исследование PROFESS) [22].

Немедикаментозные подходы к профилактике и лечению КН. В последние годы пристальное внимание врачей и исследователей уделяется немедикаментозным стратегиям коррекции КН: физической активности, когнитивному тренингу и правильному питанию. Особенную актуальность немедикаментозные стратегии имеют на начальных стадиях когнитивного дефицита – при синдромах субъективных, легких и умеренных КН.

Влияние физической активности на риск КН и деменции было проанализировано в метаанализе S. Guure и соавт., 2017 [23]. В метаанализ были включены результаты 45 проспективных наблюдений длительностью от 1 до 28 лет, в которых участвовало 117410 пациентов. В результате было получено, что активный в физическом отношении образ жизни ассоциируется со снижением риска деменции на 21–24%, что статистически значимо. В наибольшей степени физическая активность снижает риск развития болезни Альцгеймера (на 29–38%), в то время как ее влияние на риск сосудистой деменции оказалось недостоверным. Полученные результаты согласуются с рядом других исследований [24–27]. Однако некоторым авторам не удалось доказать нейропротективного эффекта физической активности в отношении КН. Предполагается, что профилактический эффект физической активности связан со стимуляцией выработки церебральных нейротрофических факторов, что замедляет прогрессирование нейродегенеративного процесса [28–30].

Когнитивный тренинг представляет собой систематические упражнения по тренировке памяти, внимания и других высших мозговых функций, которые проводятся под руководством специалиста (обученного врача, нейропсихолога). Когнитивный тренинг может проводиться индивидуально или в группах, с использованием компьютерных программ или без них. Считается, что когнитивный тренинг, с одной стороны, помогает пациенту адаптироваться и частично преодолеть когнитивный дефект за счет сохраненных функций, а с другой стороны, непосредственно влияет на морфофункциональные основы церебральных нейрорепаративных процессов. В систематическом обзоре Buttler M. и соавт., 2018, были проанализированы результаты 11 проспективных исследований когнитивного тренинга у здоровых взрослых лиц и у пациентов с синдромом легких (умеренных) КН. Было показано, что у здоровых лиц когнитивный тренинг достоверно улучшает тренируемую функцию, в то время как у пациентов с легкими или умеренными КН – нет [31]. По данным S.M. Smart et al., 2017, когнитивный тренинг способствует улучшению высших мозговых функций у пациентов с синдромом субъективных КН, при этом величина эффекта когнитивного тренинга в данной популяции пациентов больше, чем других немедикаментозных стратегий [32].

Оптимизация питания также обсуждается в качестве возможной стратегии предотвращения развития или сни-

жения темпов прогрессирования КН. Многочисленные ретроспективные наблюдения свидетельствуют о возможном благоприятном влиянии витаминов группы В и Е, ненасыщенных жирных кислот, ограничения калорийности рациона на когнитивные функции. Однако данные интервенционных проспективных исследований противоречивы и далеко не всегда подтверждают нейропротективный эффект того или иного нутриента [33]. Тем не менее в работе PREDIMED, где 522 пациента с высоким риском сосудистых событий наблюдались в течение 4,8 лет, было показано, что средиземноморская диета с обязательным включением в рацион оливкового масла или орехов способствует улучшению когнитивных функций по MMSE и тесту рисования часов [34]. Одновременно наблюдалось достоверное снижение риска инсульта и других сосудистых событий [35].

Одновременному использованию всех указанных выше немедикаментозных нейропротективных методик было посвящено Финское гериатрическое интервенционное исследование для профилактики развития когнитивных нарушений и нетрудоспособности (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability, FINGER) [36]. В него было включено 1260 пациентов в возрасте от 60 до 77 лет с повышенным риском развития деменции. Пациенты были рандомизированы на две приблизительно равные по численности группы. В работе с пациентами основной группы в течение двух лет использовались описанные выше методы нелекарственной профилактики, включая консультации с диетологом, регулярные силовые и аэробные физические упражнения, сеансы компьютеризированного когнитивного тренинга. Одновременно осуществлялся контроль сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска. В результате было показано, что использование указанных методов способствует достоверному замедлению прогрессирования расстройств внимания и управляющих функций, но мало влияет на память [36].

Медикаментозная терапия КН. Стратегия фармакотерапии КН зависит от стадии и причины когнитивного дефицита, причем в большей степени – от стадии.

При выраженных КН у пациентов с диагнозом *болезнь Альцгеймера* или *хроническая ишемия головного мозга* базисную терапию составляют мемантин и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин). Их эффективность была неоспоримо доказана в большом числе рандомизированных клинических исследований. На фоне базисной терапии отмечается достоверное улучшение когнитивных функций, частичный регресс поведенческих и психотических расстройств у пациентов с явной деменцией, увеличение времени относительной самостоятельности пациентов и, соответственно, уменьшение затрат времени и труда на уход за данными пациентами. Представляет интерес, что величина терапевтического эффекта базисной терапии больше при болезни Альцгеймера, чем при сосудистой деменции. При недостаточной эффективности выбранного ингибитора ацетилхолинэстеразы целесообразно поменять его на другой препарат из той же фармакологи-

ческой группы. Базисную терапию начинают либо с мемантина, либо с ингибитора ацетилхолинэстеразы, а через некоторое время (обычно через 1–2 года) при снижении эффективности монотерапии переходят на комбинированную терапию (мемантин + ингибитор ацетилхолинэстеразы) [37–40].

После стабилизации пациента на базисной терапии можно дополнительно использовать нейрометаболические препараты для усиления клинической эффективности (мемоплант, холина альфосцерат, цитиколин и др.). Так, к настоящему времени накоплен большой клинический опыт использования стандартного экстракта гинкго билобы (EGB 761, мемоплант) при деменциях нейродегенеративной и сосудистой этиологии. В рандомизированном контролируемом исследовании GINDEM-NP участвовало 400 пациентов старше 50 лет с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией и с нейропсихиатрическими симптомами (бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение и др.). Пациенты получали мемоплант в дозе 240 мг/сут в течение 22 нед. [36]. Было показано, что в группе активной терапии к концу лечения отмечается статистически значимое улучшение как когнитивных функций, так и поведения пациентов. Одновременно наблюдалось также статистически значимое уменьшение выраженности головокружения и шума в ушах [41]. Сходные данные были получены в двух других крупных исследованиях GOTADAY и GOT-IT, в которых участвовали пациенты с БА и сосудистой деменцией [42, 43]. В работе Mazza и соавт. эффективность EGB 761 (240 мг/сут) сравнивалась с донепезилом (5 мг/сут) у пациентов с БА. Было показано, что наибольший регресс как когнитивных, так и других нервно-психических нарушений отмечается на фоне указанных комбинаций двух указанных препаратов, в то время как эффективность монотерапии экстрактом гинкго билобы и донепезилом была сопоставимой [44].

При **легких и умеренных КН** терапией первой линии является нейрометаболические препараты с вероятным нейропротективным эффектом, которые могут не только улучшить когнитивную функцию, но и предотвратить или максимально отсрочить наступление деменции. В связи с этим большой интерес международного научного сообщества вызывают нейропротективные свойства EGB 761 (мемоплант). Действующими веществами мемопланта являются флавоновые гликозиды, терпеновые вещества и гинкголиды, которые оказывают как вазотропный, так и нейрометаболический эффект. Препарат вызывает вазодилатацию преимущественно в пораженных микрососудах (артериолах, капиллярах, венах), ингибирует фактор активации тромбоцитов, что приводит к уменьшению склеивания и увеличению деформируемости форменных элементов крови [45]. Мемоплант обладает мощным антиоксидантным эффектом [46, 47] и защищает нейроны от токсического воздействия альцгеймеровского амилоидного белка [48, 49], что делает обоснованным и целесообразным применение мемопланта не только при хронической ишемии головного мозга, но и на ранних стадиях болезни Альцгеймера.

В российском многоцентровом исследовании [50] 140 пациентов с умеренными КН сосудистой, нейродегенеративной или смешанной этиологии получали EGB 761 80 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев. Было выявлено статистически значимое улучшение памяти, внимания, управляющих функций (планирование и контроль), номинативной функции речи, а также нормализация эмоционального состояния. Эффективность EGB 761 на ранних и средних стадиях хронической ишемии головного мозга была убедительно показана в большом числе других отечественных и зарубежных исследованиях. При этом важно подчеркнуть, что одновременно с улучшением когнитивных функций наблюдалось уменьшение выраженности других клинических проявлений хронической сосудистой мозговой недостаточности: головной боли, вестибуло-атактического синдрома, головокружения, шума в ушах [51–54]. Так, назначение EGB 761 приводило к регрессу головокружения у 50% пациентов и уменьшению шума в ушах у 90% больных [55].

Важно подчеркнуть, что терапия EGB 761 не только уменьшает выраженность КН, но и способствует замедлению темпов прогрессирования КН. В рамках многолетних эпидемиологических наблюдений EPIDOS [56] и PAQUID [57] было получено, что на фоне EGB 761 когнитивные функции оставались более стабильными по сравнению с другими сосудистыми и нейрометаболическими препаратами или без терапии.

Исследованию долговременного эффекта EGB 761 посвящена работа С.Л. Тимербаевой и соавт. 34 пациента в возрасте от 45 до 65 лет с диагнозом начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга получали EGB 761 в дозе 120 мг/сут в течение 3 месяцев [53]. Клиническая эффективность исследуемого препарата анализировалась с помощью клинических неврологических, нейропсихологических (тесты на

память и внимание) и электрофизиологических методов исследования (количественный анализ ЭЭГ, исследование когнитивного вызванного потенциала Р300). Было показано, что улучшение когнитивных показателей и биоэлектрической активности головного мозга, отмеченное после курса лечения, сохраняется в течение последующих 6–11 месяцев. О сохраняющемся в течение 6–12 месяцев терапевтическом эффекте EGB 761 сообщают также О.В. Зайцева [58] и Н.Л. Кунельская и соавт. [59]. В указанных работах EGB 761 использовался в лечении шума в ушах при нейросенсорной тугоухости [58] и в качестве метаболической поддержки вестибулярной реабилитации у пациентов с головокружением [59]. Таким образом, EGB 761 может использоваться прерывистыми курсами с интервалом в 6–12 месяцев.

Однако в мире имеется также положительный опыт длительного назначения препаратов EGB 761. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании GuideAge 2820 пожилых лиц с легкими или субъективными КН принимали EGB 761 (240 мг/сут) или плацебо в течение 5 лет. Было показано, что длительная терапия (4 года и более) сопровождается достоверным снижением риска развития болезни Альцгеймера [60].

В заключение следует сказать, что проблема КН пока еще далека от своего решения. Необходимы дальнейшие исследования для разработки эффективной терапии БА и других нейродегенеративных заболеваний, которые являются наиболее распространенными причинами КН в популяции. Однако уже сегодня использование индивидуально подобранной терапии, включающей нейропротективные и симптоматические лекарственные средства, позволяет добиться улучшения интеллектуального состояния в большинстве случаев КН как нейродегенеративной, так и сосудистой природы.



Поступила/Received 15.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журнал*. 2006;11:27–32. [Zakharov V.V. All-Russian program of study of cognitive disorders epidemiology and therapy in the elderly. («Prometheus») *Neurologichesky Zhurnal*. 2006;11:27–32.] (In Russ.)
- Kivipelto M., Ngandu T., Laatikainen T. et al. Risk score for the prediction of the dementia risk for 20 years among middle-aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurology*. 2006;5(9):735–741.
- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-Mental State»: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psych Res*. 1975;12:189–198.
- Nasreddine Z.S., Philips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCa: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Ger Soc*. 2005;53(4):695–699.
- Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.В., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:30–34. [Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., Stepkina D.A., Lokshina A.V., Mkhitarian E.A., Koberskaya N.N., Savushkina I. Yu. Prevalence of cognitive impairment in neurological diseases (analysis of the specialized outpatient visit). *Neurologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2012; 2: 30–34.] (In Russ.)
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике, 3-е изд. М.: МИА. 2007. 208 с. [Wayne AM, Voznesenskaya T.G., Golubev V.L., Dyukova G.M. Depression in Neurological Practice, 3rd Edition. Moscow, MIA. 2007. 208 p.] (In Russ.)
- Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Дробизhev М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004;9:1–8. [Oganov R.G., Olbinskaya L.I., Smulevich A. B., Drobizhev M.Yu., Shalnova S.A., Pogosova G.V. Depression and depressive disorders in general medical practice. Results of the COMPASS program. *Kardiologiya*. 2004;9:1–8.] (In Russ.)
- The ESEMed/MHEDEA 2000 Investigators. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMed) project. *Acta Psychiatrica Scand*. 2004;109(Suppl. 420):21–27.
- Conradi H.J., Ormel J., de J.P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol. Med*. 2011;41(6):1165–1174.
- Sapolsky R.N. Depression, antidepressants and the shrinking of the hippocampus. *Natl Acad Sci*. 2001;98(22):12320–12322.
- Вознесенская Т.Г. Акатинол в лечении некогнитивных нервно-психических расстройств при нейрогериатрических заболеваниях. *Неврология, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2012;4(25):11–17. [Voznesenskaya T.G. Acatinol in the treatment of non-cognitive neuropsychiatric disorders in neuro-geriatric diseases. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4(25):11–17.] (In Russ.)
- Ankolekar S., Geeganage C., Anderton et al. Clinical trials for prevention post stroke cognitive impairment. *J of Neurological Sciences*. 2010;299:168–174.
- Haag M.D., Hofman A., Koudstaal P.J. et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology*. 2009;72:1272–1274.
- Perla R., White L.R., Masaki K. et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37:1165–1170.
- Guo Z., Fratiglioni L., Zhu L. et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relation-

- ship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol.* 1999;56:991-996.
16. Khachaturian A.S., Zandi P.P., Lyketos C.G. et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2006;63:686-692.
 17. Qui C., von Strauss E., Fastbom J. et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen study: a 6 years follow-up study. *Arch Neurol.* 2003;60:223-228.
 18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
 19. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E.L.E.M., Buckley B.M., Cobbe S.M., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
 20. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8(7):CD 007514.
 21. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ.* 2008;437:1198.
 22. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol.* 2008;7:875-884.
 23. Guire C.B., Ibrahim N.A., Adam M.B., Said S.M. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9016924.
 24. Sofi F., Valecchi D., Bacci D., et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine.* 2011;269(1):107-117.
 25. Hamer M., Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine.* 2009;39(1):3-11.
 26. Blondell S.J., Hammersley-Mather R., Veerman J.L. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2014;14:510.
 27. Wang H.-X., Karp A., Winblad B., Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *American Journal of Epidemiology.* 2002;155(12):1081-1087.
 28. Kishimoto H., Ohara T., Hata J., et al. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *European Journal of Epidemiology.* 2016;31(3):267-274.
 29. Laurin D., Verreault R., Lindsay J., MacPherson K., Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology.* 2001;58(3):498-504.
 30. Morgan G. S., Gallacher J., Bayer A., Fish M., Ebrahim S., Ben-Shlomo Y. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2012;31(3):569-580.
 31. Butler M., McCreedy E., Nelson V.A., Desai P., Ratner E., Fink H.A., et al. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline? A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;168:63-68.
 32. Smart C.M., Karr J.E., Areshenkoff C.N. et al. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations. *Neuropsychol Rev.* 2017;27:245-257.
 33. Smith P.J., Blumenthal J.A. Dietary factors and cognitive decline. *J Prev Alzheimers Dis.* 2016;3(1):53-64.
 34. Martinez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., Estruch R., Salas-Salvado J., San Julian B., Sanchez-Tainta A., Ros E., Valls-Pedret C., Martinez-Gonzalez M.A. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1318-25.
 35. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J., Covas M.I., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventos R.M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Muñoz M.A., Sorlí J.V., Martínez J.A., Martínez-González M.A., PREDIMED Study Investigators. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-1290.
 36. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255-2263.
 37. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Libr.* 2009. doi: 10.1002/14651858.CD0001191.
 38. Chen Y., Zhang J., Wang Y., Yuan J., Hu W. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia: An Updated Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2016;75:132-141.
 39. McShane R., Areosa Sastre A., Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;2:CD003154.
 40. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical intervention in aging.* 2009;4:367-377.
 41. Napryeyenko O., Borzenko I.; GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(1):4-11.
 42. Ihl R. Ginkgo biloba extract Egb 761®: clinical data in dementia. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:35-40.
 43. Ihl R., Bachinskaya N., Korczyn A.D., Vakhapova V., Tribanek M., Hoerr R., Napryeyenko O.; GOTADAY Study Group. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(11):1186-94.
 44. Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double blind study. *Eur J Neurol.* 2006;13(9):981-5.
 45. Koltringer P., Langsteiger W., Ober O. Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract Egb 761. *Clinical Hemorheology.* 1995;15:649-656.
 46. Rosler M., Retz W., Thome J., Riederer P. Free radicals in Alzheimer's dementia: currently available therapeutic strategies. *J Neural Transm Suppl.* 1998;54:211-219.
 47. Abdel-Kader R., Hauptmann S., Keil U., Scherping I., Leuner K., et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (Egb 761). *Pharmacological Research.* 2007;56:493-502.
 48. Wu Y., Wu Z., Butko P., Christen Y., Lambert M.P., et al. Amyloid-induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract Egb 761 and ginkgolides in transgenic Caenorhabditis elegans. *Journal of Neuroscience.* 2006;26:13102-13113.
 49. Luo Y., Smith J.V., Paramasivam V., Burdick A., Curry K.J., et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract Egb761. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(19):12197-12202.
 50. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Гаврилова С.И., Федорова В.В., Густов А.В., Коршунова Ю.А., Дзяк Л.А., Мизякина Е.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Пилипенко П.И., Вострикова Е.В. Танакан (Egb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). *Журн. неврологии и психиатрии.* 2006;12:41-6. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Gavrilova S.I., Fedorova V.V., Gustov A.V., Korshunova Yu.A., Dzyak L.A., Miziakina E.V., Odinak M.M., Emelin A.Yu., Pilipenko P.I., Vostrikova E.V. Tanakan (Egb 761) in the treatment of moderate cognitive impairment (multicenter study). *Zhurn. Nevrologii i Psikiatrii.* 2006;12:41-6.] (In Russ).
 51. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Место препарата Билобил в комплексной терапии сосудистых заболеваний головного мозга. *Ліки України.* 2010;9:54-6. [Shakhparonov N.V., Kadykov A.S. Place of Bilobil in the complex therapy of vascular brain diseases. *Liki Ukrainy.* 2010;9:54-6.] (In Russ).
 52. Яхно Н.Н., Суслина З.А., Грибачева И.А., Одинак М.М., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Влияние препарата Билобил форте на умеренные когнитивные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1-2 стадий. Клинико-нейропсихологическое исследование. *РМЖ.* 2007;16(12):1626-1629. [Yakhno N.N., Suslina Z.A., Gribacheva I.A., Odinak M.M., Koberskaya N.N., Mkhitarjan E.A. Effect of Bilobil Forte on moderate cognitive impairment in patients with stage 1-2 dyscirculatory encephalopathy. Clinical and neuropsychological research. *RMJ.* 2007;16(12):1626-1629.] (In Russ).
 53. Тимербаева С.Л., Суслина З.А., Бодарева Э.А., Федин П.А., Корепина О.С., Первозанский Б.Е. Танакан в лечении начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга: эффективность, переносимость и отдаленные результаты. *Журн. неврол. и психиатрии. С.С. Корсакова.* 1999;54:61. [Timmerbaeva S.L., Suslina Z.A., Bodareva E.A., Fedin P.A., Korepina O.S., Pervozvansky B.E. Tanakan in the treatment of the initial manifestations of cerebral circulation insufficiency: efficacy, tolerability and long-term results. *Zhurn. Nevrol. i psikiatrii. im. S.S. Korsakov.* 1999;54:61.] (In Russ).
 54. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н., Ерохина Л.Г., Стаховская Л.В., Чекнева Н.С., Суслина З.А., Тимербаева С.Л., Федин П.А., Бодарева Э.А., Скоромец А.А., Сорокумов В.А., Ивашкин В.Т., Гигорьев Ю.В., Первозанский Б.Е. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого мультицентрового исследования. *Неврол. журн.* 1998;3:18-22. [Yakhno N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V., Elkin M.N., Erokhina L.G., Stakhovskaya L.V., Chekneva N.S., Suslina Z.A., Timerbaeva S.L., Fedin P.A., Bodareva E.A., Skoromets A.A., Sorokoumov V.A., Ivashkin V.T., Gorigoryev Yu.V., Pervozvansky B.E. Use of tanakan in the treatment of primary manifestations of cerebral vascular insufficiency: results of an open multicenter study. *Nevrol. Zhurn.* 1998;3:18-22.] (In Russ).
 55. Morgenstern C., Biermann E. The efficacy of Ginkgo biloba Special Extract EG 761 in patients with tinnitus. *International J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40:188-97.
 56. Andrieu S., Gillette S., Amouyal K., Nourhashemi F., Reynish E., Ousset P.J., Albaredo J.L., Vellas B., Grandjean H.; EPIDOS study. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(4):372-7.
 57. Amieva H., Meillon C., Helmer C. et al. Ginkgo biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study. *PLoS One.* 2013;8(1):e52755.
 58. Зайцева О.В. Роль танакана в повышении эффективности вестибулярной реабилитации. *Вестник отоларингологии.* 2014;5:66-68. [Zaitseva O.V. The role of tanakan in enhancing the effectiveness of vestibular rehabilitation. *Vestnik Otolaringologii.* 2014;5:66-68.] (In Russ).
 59. Кунельская Н.Л., Левина Ю.В., Красюк А.А., Доронина О.М. Оценка эффективности и переносимости танакана при лечении нейросенсорной тугоухости и ушного шума. *Вестник отоларингологии.* 2009;2:40-42. [Kunelskaya N.L., Levina Yu.V., Krasuyk A.A., Doronina O.M. Evaluation of the efficacy and tolerability of tanakan in the treatment of sensorineural hearing loss and ear noise. *Vestnik Otolaringologii.* 2009;2:40-42.] (In Russ).
 60. Vellas B., Coley N., Ousset P.J., Berrut G., Dartigues J.F., et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):851-859.

Новые возможности терапии скелетно-мышечной боли

А.Б. ДАНИЛОВ, В.Б. КОРЖАВИНА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Информация об авторах:

Алексей Борисович Данилов – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института последипломного образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор Института Междисциплинарной медицины; тел.: +7(495) 609-14-00; e-mail: danilov@intermeda.ru

Виктория Борисовна Коржавина – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней Института последипломного образования

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(495) 609-14-00; e-mail: victoria.doc@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Скелетно-мышечная боль (СМБ) представляет собой одну из главных междисциплинарных проблем современной медицины и общества. Универсальным механизмом, играющим важнейшую роль в развитии острой и хронической СМБ, является воспаление. Поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средством «первой линии» для лечения СМБ. Эффективность всех НПВП в отношении уменьшения боли и воспаления примерно одинакова, а степень безопасности определяется их отношением к ферментам ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Благодаря фармакологическим свойствам и сбалансированному профилю эффективности и безопасности, удачную позицию «золотой середины» между коксибами и неселективными НПВП занимает умеренно-селективный ацеклофенак, что делает его использование целесообразным у подавляющего большинства пациентов с СМБ. Внедрение в клиническую практику препарата Ацеклагин, содержащего 200 мг ацеклофенака в новой лекарственной форме с модифицированным двухфазным высвобождением, открывает новые возможности терапии СМБ. Благодаря стабильной концентрации ацеклофенака в организме на протяжении суток, Ацеклагин позволяет повысить эффективность лечения боли и воспаления у пациентов с СМБ при сохранении высокого уровня безопасности, свойственной данной молекуле.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, патогенез, алгоритм, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак, Ацеклагин

Для цитирования: Данилов А.Б., Коржавина В.Б. Новые возможности терапии скелетно-мышечной боли. *Медицинский совет.* 2019; 6: 34-40. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-34-40>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New therapeutic options for musculoskeletal pain

Alexei B. DANILOV, Victoria B. KORZHAVINA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

Author credentials:

Alexei Borisovich Danilov – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Nervous Diseases of the Institute of Postgraduate Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

(Sechenov University), Director of the Institute of Interdisciplinary Medicine; tel.: +7(495) 609-14-00; e-mail: danilov@intermeda.ru

Victoria Borisovna Korzhavina – Candidate of Medical Sciences, Assistant to the Department of Nervous Diseases of the Institute of Postgraduate Education of the

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(495) 609-14-00; e-mail: victoria.doc@gmail.com

ABSTRACT

Musculoskeletal pain (MSP) is one of the major interdisciplinary problems of modern medicine and society. Inflammation is a universal mechanism that plays a crucial role in the development of acute and chronic MSP. Therefore, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line treatment for MSP. The effectiveness of all NSAIDs in reducing pain and inflammation is approximately the same, and the degree of safety is determined by their relationship to COX-1 and COX-2 enzymes. Thanks to pharmacological properties and a balanced profile of efficiency and safety, the successful position of the «golden mean» between coxibins and non-selective NSAIDs is a moderately selective aceclofenac, which makes it appropriate for the vast majority of patients with MSP. Introduction into clinical practice of the drug Aceclagin containing 200 mg of aceclofenac in a new drug form with modified two-phase release, opens up new possibilities of MSP therapy. Due to the stable concentration of aceclofenac in the body during the day, Aceclagin improves the efficiency of pain and inflammation treatment in patients with MSP, while maintaining a high level of safety inherent in this molecule.

Keywords: musculoskeletal pain, pathogenesis, algorithm, non-steroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac, Aceklagin

For citing: Danilov A.B., Korzhavina V.B. New therapeutic options for musculoskeletal pain. *Meditinsky Sovet*. 2019; 6: 34-40. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-34-40>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Боль является неотъемлемым аспектом жизнедеятельности, служит индикатором неблагополучия, мобилизует различные органы и системы для защиты организма от неблагоприятных воздействий. Хотя важность защитной роли боли не подлежит сомнению, но в отдельных случаях боль становится частью патологического процесса, нередко более опасного, чем вызвавшее ее повреждение, вызывает симптомокомплекс дезадаптивных реакций, замыкающихся в порочный круг. Хроническая персистирующая боль сопровождается рядом изменений физиологических процессов, таких как повышение артериального давления, изменение кислотно-основного равновесия крови, задержка опорожнения желудка и мочевого пузыря и повышение продукции глюкокортикоидов, являющихся гормонами катаболизма и оказывающих иммуносупрессивный эффект. Дезадаптивный компонент, вносимый хронической болью, приводит к существенному нарастанию частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, способных привести к гибели пациента [1].

Австралийские исследователи K. Zhu и соавт. в течение 5 лет наблюдали 1484 женщин старше 70 лет, страдающих хронической болью в нижней части спины (БНЧС): среди них 21,7% исходно и 26,9% в конце периода наблюдения испытывали болевые ощущения ежедневно. В этой подгруппе риск смерти от кардиоваскулярных осложнений оказался выше более чем в 2 раза [ОР 2,13 (1,35–3,34)] по сравнению с теми пациентками, у которых боль отмечалась реже [2].

Заболевания опорно-двигательной системы, основным проявлением которых является скелетно-мышечная боль (СМБ), занимают в России третье место после болезней органов дыхания и травм/отравлений по числу дней временной нетрудоспособности. Хронические болезни суставов и позвоночника являются важнейшей причиной инвалидизации жителей нашей страны, уступая по этому показателю лишь кардиоваскулярной и онкологической патологии [3].

Универсальным механизмом, играющим важнейшую роль в развитии острой и хронической СМБ, является воспаление. Воспалительная реакция сопровождается экспрессией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), активным синтезом простагландинов (ПГ), гиперпродукцией цитокинов, выбросом аллогенов (брадикинин, субстанция P, окись азота и др.), активацией матричных металлопротеиназ, вызывающих разрушение межклеточного матрикса, а также усилением синтеза фактора роста нервов. Именно воспаление вызывает длительную активацию перифери-

ческих болевых рецепторов и повышение возбудимости центральных ноцицептивных структур, обуславливая периферическую и центральную сенситизацию, – процессы, лежащие в основе хронизации боли [4, 5]. При НБС локальное воспаление развивается вследствие повреждения элементов мышечного и связочного аппарата позвоночника, возникающего из-за их локального перенапряжения и растяжения, в свою очередь, связанных с нарушениями биомеханики позвоночного столба. В последнее время накапливается все больше доказательств участия иммунных механизмов, таких как гиперпродукция цитокинов – интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ), фактор некроза опухоли α , в развитии острой и хронической боли в спине, в том числе связанной с дегенерацией, грыжей диска и стенозом позвоночного канала [6, 7].

Важная роль в патогенезе НБС отводится мышечному спазму, многие эксперты, обсуждая причины развития этого страдания, придают большое значение формированию «порочного круга»: боль – развитие защитного гипертонуса паравертебральных мышц – боль. Мышечные волокна в этом случае сами становятся источником ноцицептивной стимуляции [8–10].

Терапевтический подход при СМБ должен основываться на анализе особенностей клинического случая и выявлении симптомов, указывающих на преобладающие патогенетические элементы СМБ (например, выраженное местное воспаление или мышечный гипертонус). Начинать следует с выявления «красных флажков» – клинических признаков, которые могут свидетельствовать о наличии угрожающего жизни заболевания или патологического состояния, при котором приоритетной должна быть этиотропная, а не симптоматическая терапия. Особое внимание следует обратить на выявление сочетанной патологии как основного фактора риска нежелательных явлений (НЯ), которые могут возникать на фоне лекарственной терапии [11].

Основными средствами лечения острой СМБ являются НПВП и миорелаксанты, тогда как парацетамол, опиоидные анальгетики, местные анестетики и ГК (для локального применения) используются индивидуально по показаниям. Список этих препаратов может быть расширен за счет лекарственных средств, применяемых при нейропатической боли и дисфункции ноцицептивной системы (некоторые антидепрессанты, антиконвульсанты), а также медленно действующих симптоматических средств (МДСС), применяемых для терапии ОА (т. н. хондропротекторы). Опирируя этими средствами, лечащий врач может успешно купировать острую и контролировать хроническую СМБ, однако применение этих препаратов, как и их

комбинаций, должно быть обоснованным и соответствовать клинической ситуации и индивидуальным особенностям пациента [4].

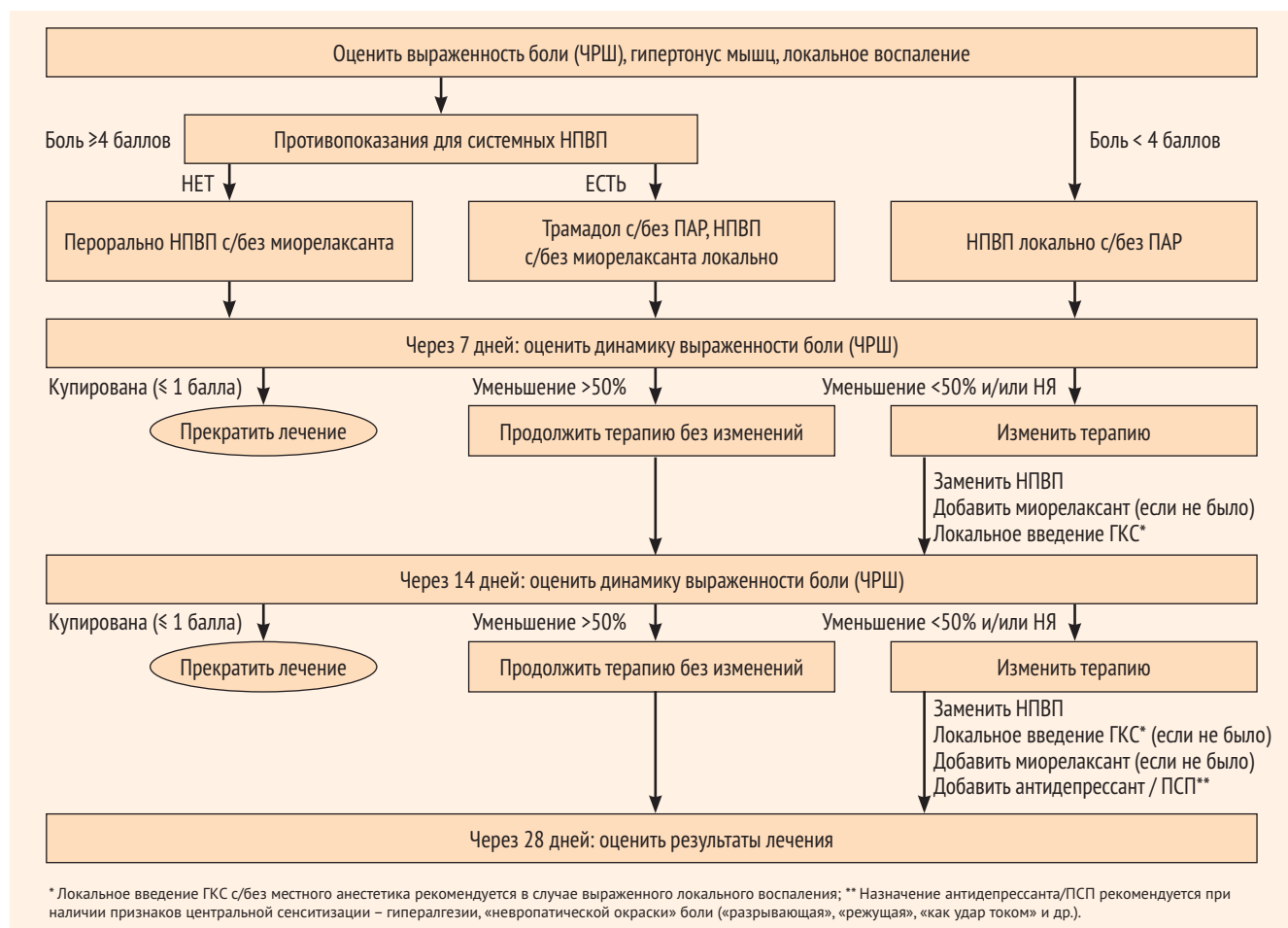
Экспертами ряда медицинских ассоциаций России – Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Ассоциации травматологов-ортопедов России в 2015 г. сформулированы основные положения по контролю СМБ и предложен единый алгоритм проведения анальгетической терапии (*рис.*) [11, 12].

Успех лечения СМБ напрямую зависит от времени начала терапии, поэтому лечение следует начинать как можно раньше. В случае острой СМБ инструментальные и лабораторные методы имеют вспомогательное значение; основным показанием для их использования являются симптомы, указывающие на наличие угрожающих жизни заболеваний и патологических состояний («красные флажки»). Назначение анальгетических препаратов с различным механизмом действия должно быть основано на диагностике основных элементов патогенеза СМБ: локального воспаления, мышечного напряжения, нарушений биомеханики, центральной сенситизации [13].

Учитывая, что воспаление является важнейшим элементом патогенеза СМБ, основными препаратами для ее лечения следует считать НПВП.

История создания препаратов из класса НПВП начинается с XVII века, с применения хинина в лечении малярии. Медицина того времени ничего не знала о возбудителе этого заболевания, а хинин рассматривался как средство, способное подавлять лихорадку любой природы. В 1763 г. Эдвард Стоун исследовал эффективность экстракта коры ивы в качестве альтернативы хинину [14]. Исследования Стоуна продолжили европейские химики, синтезировав из коры кристаллы салицина. Позднее удалось получить салициловую кислоту. Но получить близкую по строению ацетилсалициловую кислоту химикам никак не удавалось. Как это часто бывает в науке, помог случай. В 1888 г. в преуспевающую на рынке красок компанию Bayer, в ее химическую исследовательскую лабораторию, пришел сын немецкого фабриканта, выпускник престижного мюнхенского университета Феликс Хоффман, который стал заниматься синтезом ацетилсалициловой кислоты. Им двигало благородное стремление помочь своему отцу, который страдал хроническим заболеванием суставов (вероятно, РА) и нуждался в регулярном приеме обезболивающих препаратов. С этой целью он принимал салициловую кислоту – она давала определенное облегчение, но при этом вызывала выраженные гастралгии. Ацетилсалициловая кислота (АСК), по замыслу Хоффмана, должна была стать более эффек-

- **Рисунок.** Алгоритм назначения препаратов для лечения СМБ
- **Figure.** Drug prescription algorithm for SMB treatment (musculoskeletal pain)



тивной и безопасной альтернативой старому лекарству. Его работа увенчалась успехом в 1897 г., а руководитель лаборатории Генрих Дрезер (Heinrich Dreser), в должной мере оценив открытие своего сотрудника, прозорливо поддержал дальнейшие исследования. В итоге всего через два года, уже в 1899 г., новый препарат, получивший название «Аспирин», был запатентован и начал использоваться в клинической практике [15, 16]. Аспирин, в отличие от своего предшественника салицилата натрия, действительно значительно эффективнее и субъективно лучше переносится. Однако именно чрезвычайно широкое повсеместное использование «удобного и надежного» аспирина породило проблему НПВП-обусловленной гастропатии, остающейся актуальной по сей день [11].

Поворотным моментом в изучении НПВП стало открытие механизма действия этих препаратов, связанного с подавлением активности ЦОГ, – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника ПГ, сделанное группой исследователей из Великобритании во главе с J. Vane в 1971 г. Теперь было определено основное звено патогенеза НПВП-гастропатии – блокада циклооксигеназы и снижение локального синтеза простагландинов, являющихся важным регулятором цитопротективного потенциала слизистой оболочки ЖКТ [17].

Позже в 90-е годы XX века было открыто существование двух изомеров ЦОГ: структурного изофермента ЦОГ-1, регулирующего продукцию ПГ, участвующих в обеспечении физиологической активности клеток, и индуцируемого изофермента ЦОГ-2, экспрессия которого регулируется иммунными медиаторами (цитокинами), принимающими участие в развитии иммунного ответа и воспаления.

В 1994 г. J. Vane сформулировал гипотезу, согласно которой противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) ассоциируются с подавлением активности ЦОГ-1 [18].

Новые знания дали возможность объяснить феномен различной ulcerогенности НПВП. Наиболее опасными являются те препараты, которые способны уже в малой концентрации блокировать ЦОГ-1 (например, кетопрофен и индометацин), т. е. иметь низкое соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2-ингибирующей способности. Напротив, препараты, у которых соотношение ингибирующей активности оказывалось более высоким (ибупрофен в небольших дозах, диклофенак, ацеклофенак), демонстрируют относительно меньший риск осложнений со стороны ЖКТ.

Сегодня общепринятым является положение о том, что эффективность всех НПВП в отношении уменьшения боли и воспаления примерно одинакова, а степень безопасности определяется их отношением к ферментам ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Так, большая селективность НПВП в отношении ЦОГ-1 ассоциирована с риском желудочно-кишечных осложнений, а преобладающая селективность в отношении ЦОГ-2 – с риском кардиоваскулярных нежелательных явлений [19]. Благодаря фармакологическим свойствам и сбалансированному профилю эффективно-

сти и безопасности, удачную позицию «золотой середины» между коксибами и неселективными НПВП занимает умеренно-селективный ацеклофенак.

Ацеклофенак ингибирует экспрессию как циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), так и ЦОГ-2, однако больший ингибирующий эффект он демонстрирует в отношении ЦОГ-2. Преимущественное действие ацеклофенака в отношении ЦОГ-2 продемонстрировано в экспериментальном исследовании, в котором определялась сравнительная выраженность блокады ЦОГ-2 и ЦОГ-1 в нейтрофилах человека под влиянием ацеклофенака в дозе 100 мг и диклофенака в дозе 75 мг. Оказалось, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ-2 была подавлена более чем на 97%, а ЦОГ-1 – на 46 и 82% соответственно [20]. Кроме блокады ЦОГ-2, он может влиять на синтез важнейших цитокинов, таких как ИЛ1 и ФНОα. Кроме того, он подавляет процесс ИЛ1-ассоциированной активации металлопротеиназ, это, наряду с другими факторами, объясняет положительное действие ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Важным фармакокинетическим достоинством ацеклофенака является высокая, практически 100%-ная биодоступность после приема внутрь. Препарат быстро всасывается, его пиковая концентрация в плазме крови достигается через 75–180 минут после приема внутрь. Прием пищи замедляет всасывание, но не влияет на его степень. Ацеклофенак в высокой степени связывается с белками плазмы (> 99,7%), достаточно хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 60% от концентрации в плазме [13].

Достоинства ацеклофенака подтверждает метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований с активным контролем, суммарно включавших 3574 больных, а также серии наблюдательных когортных и нерандомизированных исследований (всего 142 746 пациентов). Согласно полученным данным, ацеклофенак эффективно купировал боль и улучшал функцию у больных с патологией суставов и позвоночника, не уступая или превосходя по анальгетическому и противовоспалительному действию такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен [21].

В работе M. Schaltenkircher и соавт. [22] сравнивали ацеклофенак 200 мг/сут и диклофенак 150 мг/сут у 227 больных с острой НБС. Через 10 дней терапии уровень боли снизился примерно одинаково: -61,6 и -57,3 мм (по ВАШ) соответственно. Однако полное купирование боли отмечалось у 6 пациентов, принимавших ацеклофенак, и лишь у 1 пациента, принимавшего диклофенак. Побочные эффекты реже регистрировались в группе ацеклофенака, чем в группе диклофенака, – в 14,9 и 15,9% случаев соответственно.

Важнейшим подтверждением терапевтических возможностей ацеклофенака стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В это исследование было включено 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие ревматических заболеваний (РА, ОА, АС и НБС), травм или перенесенной операции. Более половины пациентов были недовольны эффектом предшествующей

терапии НПВП, что и явилось причиной перевода их на ацеклофенак. Продолжительность лечения и число визитов определялись лечащими врачами исходя из индивидуальной клинической ситуации. В конце периода наблюдения 85% пациентов оценили терапевтическое действие ацеклофенака как «очень хорошее», 32% сообщили о полном прекращении боли. При этом число пациентов, которые на момент включения в исследование оценивали боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2% [23].

Изучению влияния ацеклофенака на слизистую оболочку ЖКТ посвящена работа А. Yanagawa и соавт. [24]. Они изучили влияние приема ацеклофенака, диклофенака и плацебо на слизистую оболочку желудка у 30 здоровых добровольцев. При эндоскопическом контроле у 8 добровольцев, получавших ацеклофенак, не выявлено видимых изменений и лишь у 2 отмечено появление эрозий. Аналогичная картина наблюдалась у получавших плацебо. В подгруппе диклофенака изменения отсутствовали лишь у 4 добровольцев, в остальных случаях выявлены изменения разной степени тяжести, в том числе в 2 – множественные (более 10) эрозии и язва. По расчетам M. Grau [25], ulcerогенный потенциал ацеклофенака, соответственно, в 2, 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина.

Изучению влияния ацеклофенака на сердечно-сосудистую систему посвящена работа финских ученых во главе с А. Helin-Salmivaara [26]. Они оценивали относительный риск кардиоваскулярных катастроф при использовании различных неселективных НПВП на основании информации о 33 309 случаях развития инфаркта миокарда (соответствующий по полу и возрасту контроль составили 138 949 лиц). При использовании ацеклофенака установлен более низкий риск развития инфаркта миокарда – ОР 1,23 (0,97–1,62), чем при терапии индометацином – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофеном – 1,41 (1,28–1,55) и диклофенаком – 1,35 (1,18–1,54).

В России и странах СНГ ацеклофенак проходил серьезную проверку в серии клинических испытаний и получил высокую оценку ведущих экспертов [27–29].

Таким образом, ацеклофенак, обладая оптимальной противовоспалительной активностью, очевидным преимуществом в отношении переносимости, относительно низким риском серьезных осложнений со стороны ЖКТ и умеренным риском в отношении нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, является «золотой серединой» НПВП и подходит подавляющему большинству пациентов с СМБ.

Важным аспектом, определяющим успешность терапии, следует считать удобство приема препарата. Недавно в России стал доступен препарат Ацеклагин, представляющий собой ацеклофенак в новой лекарственной форме с однократным приемом, что открывает новые возможности терапии СМБ.

Ацеклагин выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением действующего вещества. Одна таблетка Ацеклагина содержит 200 мг ацеклофенака. Субстанция ацеклофенака высвобождается из таблетки двухфазно. Сначала быстро

высвобождается 110 мг ацеклофенака (фракция быстрого высвобождения), затем медленно и длительно высвобождается вторая фракция, содержащая 90 мг ацеклофенака. Фракционное высвобождение ацеклофенака технологически обеспечивается специальным бислоем, который формируется при изготовлении таблеток. Слой, содержащий фракцию немедленного высвобождения, обеспечивает быстрое достижение терапевтической концентрации ацеклофенака в плазме крови. Быстрое всасывание ацеклофенака из первого слоя происходит за счет увеличения уровня растворимости препарата и оптимизации pH окружающей среды в желудке. Слой, содержащий фракцию медленного, постепенного высвобождения, обеспечивает длительное, до 24 часов, поддержание терапевтической концентрации и эффекта препарата. Это становится возможным из-за полимерной структуры матрицы слоя, за счет которой происходит длительное равномерное всасывание препарата в тонком кишечнике. Подобная технология изготовления Ацеклагина позволяет назначать препарат один раз в сутки [30]. Для сопоставления эквивалентности обычного ацеклофенака и ацеклофенака с двухфазным модифицированным высвобождением корейскими учеными проведено сравнительное исследование по фармакокинетике [31]. Использовалась суточная доза 200 мг, при этом ацеклофенак с модифицированным высвобождением принимался однократно, а обычный препарат – 2 раза в день. В данном исследовании также было изучено влияние жирной пищи на фармакокинетику ацеклофенака в форме модифицированного высвобождения. Исследование было проведено с участием 42 здоровых добровольцев. Оно было рандомизированным открытым перекрестным одноцентровым. Фармакокинетические параметры лекарственной формы с обычным высвобождением ацеклофенака и бислойной пролонгированной формы в одинаковых дозах исследовались у всех добровольцев натощак. Пролонгированная бислойная форма с модифицированным высвобождением была также исследована после приема добровольцами стандартизированного жирного завтрака. Согласно результатам исследования, было показано, что исследуемые препараты биоэквивалентны – биодоступность и основные фармакокинетические параметры новой лекарственной формы ацеклофенака с контролируемым двухфазным высвобождением 200 мг сопоставимы с биодоступностью и фармакокинетическими параметрами обычной таблетированной формы препарата, назначенной в дозе 100 мг 2 раза в день. При этом прием жирной пищи не влияет на фармакокинетические параметры ацеклофенака CR.

В другом исследовании сравнивалась клиническая эффективность новой лекарственной формы ацеклофенака CR с обычным ацеклофенаком при болях в спине [32]. Исследование было рандомизированным одноцентровым открытым. Суточная доза ацеклофенака была одинаковой и составляла 200 мг, обычная форма назначалась два раза в день. В ходе исследования оценивалось уменьшение выраженности боли по ВАШ, уровень качества жизни и индекс функциональной активности пациентов. Результаты исследования показали, что ацеклофенак в обеих лекарственных формах значительно уменьшал боль и улучшал функцио-

ВРЕМЯ НОВЫХ ЛЕГЕНД

Окончание одной
легенды – это всегда
начало следующей.
Так на место славных
флупиртинов приходит
Ацеклагин®.

Начните время новых
легенд!



**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ АЦЕКЛОФЕНАК В РОССИИ
С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**
И ПРИЕМОМ 1 РАЗ В ДЕНЬ¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацеклагин®

Торговое наименование: Ацеклагин®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ацеклофенак. Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Фармакологическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Код АТХ: M01AB16. Показания к применению: купирование воспаления и болевого синдрома при люмбаго, зубной боли, плечелопаточном периартрите, ревматическом поражении мягких тканей, для симптоматического лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и анкилозирующего спондилита. Симптоматическая терапия, уменьшение боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет. Дискенорея. Противопоказания: повышенная чувствительность к ацеклофенаку или вспомогательным компонентам препарата; бронхоспазм, ринит или крапивница после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП в анамнезе (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты — риносинусит, крапивница, полипы слизистой оболочки полости носа, бронхиальная астма); эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения (в т. ч. язвенный колит, болезнь Крона); желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него; тяжелая сердечная недостаточность (II-IV класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга, период после проведения аортокоронарного шунтирования; тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в активной стадии; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин.), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; нарушения кроветворения и коагуляции; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, снижение объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная, и печеночная, и сердечная недостаточность, клиренс креатинина менее 60 мл/мин., язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, пожилой возраст, длительное применение НПВП, тяжелые соматические заболевания, алкоголизм. Способ применения и дозы (полную информацию см. в инструкции по применению): внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды. Рекомендованная суточная доза для взрослых составляет 200 мг при однократном приеме (1 таблетка в сутки). Нежелательные реакции (полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению): наиболее частыми нежелательными реакциями были: головокружение; диспепсия, боль в животе, тошнота, диарея; повышение активности «печеночных» ферментов.

Форма выпуска: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг. По 10 таблеток в блистер из ПВДХ/алюминиевой фольги. 1, 3 или 10 блистеров с инструкцией по применению в пачку картонную. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Рег. номер: ЛП-004818-230418. ACN-RU-NP-00001-HCP.

Препарат отпускается по рецепту.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. Реклама. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата Ацеклагин®.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ацеклагин®. *технология производства таблеток с модифицированным высвобождением, применяемая для ЛП Clanza® CR (Корей Юнайтед Фарм. Инк., Южная Корея).

**единственный зарегистрированный в России ацеклофенак с модифицированным высвобождением действующего вещества (www.grfs.rosminzdrav.ru 19.10.2018).

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 664-22-34, факс: +7 495 664-22-35, e-mail: info@teva.ru, www.teva.ru

ACN-RU-00005-HCP Реклама

нальную активность пациентов. Существенных отличий в показателях эффективности в группах получавших обычную лекарственную форму ацеклофенака и форму CR отмечено не было. В обеих группах не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций, однако показатели качества жизни у пациентов, принимавших препарат в форме модифицированного высвобождения, были достоверно лучше по сравнению с пациентами, принимавшими обычный ацеклофенак в дозе 100 мг х 2 раза в день.

Таким образом, появление в клинической практике препарата Ацеклагин, содержащего 200 мг ацеклофенака в новой лекарственной форме с модифицированным высвобождением, открывает новые возможности терапии

СМБ. Благодаря стабильной концентрации ацеклофенака в организме на протяжении суток, Ацеклагин позволяет повысить эффективность лечения боли и воспаления у пациентов с СМБ при сохранении высокого уровня безопасности, свойственной молекуле. Удобный однократный прием суточной дозы Ацеклагина позволит улучшить приверженность пациентов к терапии.

Конечно, успешное лечение СМБ должно быть направлено не только на физические компоненты боли, но и непременно учитывать психологические особенности больного, а также социокультурный контекст, в котором оказался пациент. Для достижения этой цели необходимо составлять многокомпонентный и индивидуализированный план лечения. 

Поступила/Received 01.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Боль (практическое руководство для врачей). М.: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Pain (practical guide for doctors). Moscow: Russian Academy of Medical Sciences Publishing House; 2012. 512 c.] (In Russ.)
2. Zhu K., Devine A., Dick I. et al. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine*. 2007;32(18):2012–8.
3. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Барinov А.Н., Барулин А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. [Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin A.E., et al. General principles of treatment of musculoskeletal pain: an interdisciplinary consensus. *Scientific and practical rheumatology*. [Nauchno-prakticheskaja revmatologija]. 2016;54(3):247–265.] (In Russ.)
4. Каратеев А.Е. Контроль скелетно-мышечной боли: можно ли создать общий алгоритм терапии? *Клин. фармакол. тер.*, 2016;25(2):43–53. [Karateev A.E. Control of musculoskeletal pain: is it possible to create a common algorithm of therapy? *Clin. pharmacol. ther.* [Klin. farmakol. ter.], 2016;25(2):43–53.] (In Russ.)
5. Clauw D.J. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):6–19.
6. de Queiroz B.Z., Pereira D.S., Lopes R.A., et al. Association between the plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: data from the Back Complaints in the Elders (BACE)-Brazil Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(3):197–203.
7. Weber K.T., Satoh S., Alipui D.O. et al. Exploratory study for identifying systemic biomarkers that correlate with pain response in patients with intervertebral disc disorders. *Immunol Res*. 2015;63(1-3):170–80.
8. McCarberg B.H., Ruoff G.E., Tenzer-Iglesias P., Weil A.J. Diagnosis and treatment of low-back pain because of paraspinal muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med*. 2011;12(Suppl 4):S119–27.
9. Lund J.P., Donga R., Widmer C.G., Stohler C.S. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:683–94.
10. Roland M. A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech*. 1986;1:102–9.
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015; 1:4–24. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alexeeva L.I., et al. Clinical recommendations «Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern rheumatology* [Sovremennaja revmatologija]. 2015;1:4–24.] (In Russ.)
12. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цыган А.В., Гонтаренко Н.В. Терапия острой/подострой скелетно-мышечной боли: результаты наблюдательного исследования АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). *Терапевтический архив*. 2017; 12(выпуск 2): 175–184. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Tsurgan A.V., Gontarenko N.V. Therapy of acute/subacute skeletal-muscular pain: results of the ALISA observation study (Analgetic Treatment with the Use of Systemic Algorithm). *Therapeutic archive* [Terapevticheskij arhiv]. 2017;12(issue 2): 175–184.] (In Russ.)
13. Каратеев А.Е., Мисюк А.С. Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли. *Современная ревматология*. 2015;9(3):61–69. [Karateev A.E., Misyuk A.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in the treatment of musculoskeletal pain. *Modern rheumatology* [Sovremennaja revmatologija]. 2015;9(3):61–69.] (In Russ.)
14. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 52(3):101–116. [Karateev A.E., Uspensky Y.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. Short course of history of NSAIDs. *Scientific and practical rheumatology*. [Nauchno-prakticheskaja revmatologija]. 2012;52(3):101–116.] (In Russ.)
15. Pasero G., Marson P.A. A short history of anti-rheumatic therapy. II. Aspirin. *Rheumatism*. 2010;62(2):148–56.
16. Schrör K. 100 years of successful drug discovery. The history of aspirin. *Pharm Unserer Zeit*. 2009;38(4):306–13.
17. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232–5.
18. Vane J., Botting R. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*. 1995;44(1):1–10.
19. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: «АММ-ПРЕСС», 2016. 636 с. [Danilov A.B., Danilov A.L.B. Pain management. Biopsychosocial approach. MOSCOW: «АММ-ПРЕСС», 2016. 636 p.] (In Russ.)
20. Hinz B., Rau T., Auge D. et al. Acetofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74:222–35.
21. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. Acetofenac: reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351–1378.
22. Schattenkirchner M., Milachowski K.A. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of acetofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):127–35.
23. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with acetofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with acetofenac for inflammatory pain in daily practice). *Acetofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146–53.
24. Yanagawa A., Kudo T., Shimada J., et al. Endoscopic evaluation of Acetofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium Diclofenac and Placebo. *Jap J Rheumatol*. 1998;8:249–59.
25. Grau M., Guasch J., Montero J.L., et al. Pharmacology of the potent new nonsteroidal anti-inflammatory agent acetofenac. *Arzneimittelforschung*. 1991 Dec;41(12):1265–76.
26. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. Epub 2006 May 26.
27. Лиля А.М. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. *РМЖ*. 2009;4(4):291–5. [Leela A.M. Application of Aertal (acetofenac) in clinical practice. *RMI*. 2009;4(4):291–5.] (In Russ.)
28. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. *Современная ревматология*. 2009;3(3):58–65. [Nasonova V.A., Karateev A.E. Symptomatic therapy of pain in rheumatic diseases: the place of acetofenac. *Modern rheumatology* [Sovremennaja revmatologija]. 2009;3(3):58–65.] (In Russ.)
29. Замятин Е.А., Багирова Г.Г. Применение мелоксикама (мовалис) и ацеклофенака (аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Приволжский регион. Медицинские науки*. 2012;21(1):40–6. [Zamyatina E.A., Bagirova G.G. Application of meloxicam (movalis) and acetofenac (aertal) in elderly people with osteoarthritis. *News from higher education institutions. Volga region. Medical sciences*. [Izvestiya vysshih uchebnykh zavedenij. Privolzhskij region. Medicinskie nauki.] 2012;21(1):40–6.] (In Russ.)
30. Пчелинцев М.В. Ацеклофенак – новая форма, новые возможности применения. *Manage Pain*. 2018;4: 8–16. [Pchelintsev M.V. Acetofenac – a new form, new possibilities of application. *Manage Pain*. 2018;4:8–16.] (In Russ.)
31. Soo Kyung Bae, Soo-Hwan Kim, Hae Won Lee, Sook Jin Seong, Su-Yeon Shin, Sang Hun Lee, Mi-Sun Lim, Young-Ran Yoon and Hye Jung Lee. Pharmacokinetics of a New Once-Daily Controlled-Release Formulation of Acetofenac in Korean Healthy Subjects Compared with Immediate-Release Acetofenac and the Effect of Food A Randomized, Open-Label, Three-Period, Crossover, Single-Centre Study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(2):111–119.
32. Jae-Ho Yang, Kyung-Soo Suk, Byung-Ho Lee, Woo-Chul Jung, Young-Mi Kang, Ji-Hye Kim, HakSun Kim, Hwan-Mo Lee, Seong-Hwan Moon. Efficacy and Safety of Different Acetofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J*. 2017 May;58(3):637–643.



MRT24
СЕТЬ ЦЕНТРОВ МРТ
ДИАГНОСТИКА 24 ЧАСА



СЕСИЛЬ
КЛИНИКА

V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

10 октября 2019 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «MRT24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д.8.



+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86



doc@mrt24.ru



www.neurology-msk.ru

Терапия тревожных состояний

О.А. ШАВЛОВСКАЯ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторе:

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(925) 383-98-73; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены диагностические критерии и подходы к терапии тревожных синдромов. Базовым методом лечения тревоги является психофармакологическое лечение, выбираемое в зависимости от типа доминирующего расстройства и степени его выраженности. Выбор препарата зависит от уровня тревоги и длительности заболевания.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, фенобарбитал, Валокардин

Для цитирования: Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет*. 2019; 6: 42-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Anxiety Therapy

Olga A. SHAVLOVSKAYA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

Author credentials:

Shavlovskaya Olga Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med.), a lead researcher of Research Unit of Neurology of Biomedical Science and Technology Park at Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(925) 383-98-73; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

ABSTRACT

Diagnostic criteria and approaches to the therapy of anxiety syndromes were considered. The basic method of anxiety treatment is psycho-pharmacologic treatment selected depending on the type of prevailing disorder and degree of its severity. The drug selection depends on the degree of anxiety severity and duration of the disease.

Keywords: anxiety, anxiety disorders, phenobarbital, valocordin

For citing: Shavlovskaya O.A. Anxiety Therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 42-46. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Эмоции – неотъемлемый компонент и проявление жизнедеятельности человека. При этом отрицательные эмоции имеют более широкий спектр, чем положительные, и делятся на биологические (тревога, страх, страдание, гнев и их производные) и социальные (стыд, вина, боязнь утраты своего «я»). Особое место среди них занимает тревога, являющаяся одним из наиболее древних эволюционных механизмов. Тревога является обязательной составляющей интегративной реакции организма на стрессовое воздействие.

Тревога, чувство внутреннего напряжения, раздражительность – жалобы, часто звучащие на приеме у врача. В течение жизни примерно у 50% населения выявляются отдельные симптомы тревоги или синдромально очер-

ченные тревожные расстройства [1]. Нередко субсиндромальные тревожные состояния скрываются за массивной вегетативной дисфункцией, формируя психовегетативный синдром, и при этом своевременно не диагностируются [2]. Повышенная стрессодоступность и избыточные тревожные реакции ведут к формированию психовегетативного синдрома, клинические проявления которого сопровождаются психическими и вегетативными симптомами, такими как усиленное или учащенное сердцебиение, потливость, ощущение нехватки воздуха, боль или дискомфорт в груди (в области сердца), тошнота (рвота) или другие желудочно-кишечные расстройства, ощущение головокружения, неустойчивости или приближающегося обморока, парестезии, озноб или приливы жара, учащенное мочеиспускание, тремор [3].

Клинически тревожные расстройства (ТР) проявляются психическими, соматическими и вегетативными симптомами, важной отличительной чертой которых является полисистемность [4]. В качестве психических проявлений ТР наиболее часто выступают: опасения (беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения, трудности в сосредоточении и др.), беспокойство по мелочам, раздражительность и нетерпеливость, ощущение напряженности, скованность, суетливость, неспособность расслабиться, ощущение взвинченности или пребывания «на грани срыва», невозможность сконцентрироваться, ухудшение памяти, быстрая утомляемость, страхи, навязчивые мысли и образы. Вегетативные (соматические) проявления тревоги включают: потливость, холодные и влажные ладони, сухость во рту, ощущение «кома» в горле, чувство нехватки воздуха, напряжение и боль в мышцах, тошноту, понос, боли в животе, головокружение, предобморочное состояние, снижение либидо, импотенцию, напряжение и боль в мышцах, учащенное сердцебиение, приливы жара или холода.

Клинически значимая тревога встречается у 5–7% людей в общей популяции и более чем у 25% пациентов, наблюдаемых врачами общей практики. Заболеваемость в течение жизни тревожными расстройствами может составлять свыше 30%. Тревога в подростковом и молодом возрасте в дальнейшем часто перерастает в депрессию [5]. Грань между «нормальным» ответом на угрозу и патологическим тревожным расстройством часто весьма размыта, личностный дистресс и психическое расстройство могут представлять собой континуум. Именно с этим связаны трудности диагностики патологической тревоги, которая диагностируется в два раза реже, чем депрессия. Психологический или биологический стресс вызывает нормальный (физиологический) ответ организма в виде психофизиологической реакции, проявляющейся тревожными симптомами и вегетативной дисфункцией. Обычно симптомы транзиторны и хорошо поддаются контролю индивидуума. Тревожные симптомы приобретают клиническую значимость, когда [6]:

- выраженность их достигает тяжелой степени;
- пролонгируется их длительность;
- они развиваются при отсутствии стрессорных факторов;
- они нарушают физическое, социальное или профессиональное функционирование индивидуума.

Среди хронических форм тревоги врачами общей практики наиболее часто диагностируется паническое расстройство (ПР) и генерализованное тревожное расстройство (ГТР) [7]. Любое из перечисленных ТР может протекать в субклинической форме. Часто субсиндромальное ТР является фактором риска развития тяжелой депрессии. Коморбидное ТР, независимо от степени выраженности, оказывает существенное негативное влияние на течение основного заболевания. Сочетание тревожных и депрессивных расстройств, коморбидность которых составляет до 60% случаев, затрудняет диагностику и подбор правильного лечения, что снижает эффективность терапии и увеличивает частоту рецидивов в этой группе больных по сравнению с пациентами, страдающими только тревожными или только депрессивными расстройствами.

Критериями ГТР являются: распространенная и устойчивая тревога и напряжение, не ограниченные или не вызванные преимущественно какими-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая тревога»); заболевание характеризуется хроническим или рекуррентным течением и может приводить к выраженной дезадаптации и повышенному суицидному риску [6]. Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога) – одно из наиболее распространенных пограничных психических заболеваний, характеризующееся рецидивирующими приступами резко выраженной тревоги (паники), не связанными с какими-либо специфическими ситуациями или предметами, а следовательно, непредсказуемыми и спонтанными [6].

В ежедневной практике врач-невролог встречается с ТР, находящимися в различных причинно-следственных отношениях с основным (неврологическим) заболеванием. Можно выделить как минимум три такие категории [5–7]:

- первичная патологическая тревога, проявляющаяся «неврологическими» знаками и симптомами (тревога проявляется симптомами, имитирующими неврологическое заболевание);
- тревожное расстройство, коморбидное с текущим неврологическим заболеванием, или смешанное тревожно-депрессивное расстройство, коморбидное с текущим неврологическим заболеванием;
- лекарственно-индуцированная тревога, возникшая в результате терапии основного заболевания.

Пациенты, страдающие первичной патологической тревогой, наблюдаются врачами-неврологами длительное время, так как течение заболевания носит хронический характер. Чаще всего ставятся следующие диагнозы: вегетативная дистония, нейроциркуляторная дистония, вегетативные кризы, симпатоадреналовые кризы. Для категории пациентов, обращающихся к неврологу, характерны жалобы на «соматические» симптомы тревоги. Психические симптомы могут не осознаваться больным или расцениваться как нормальная реакция на «непонятное» болезненное состояние [7].

Проводя анализ клинических проявлений (выраженности ведущего симптома, наличия «сопутствующих» соматических проявлений, тяжести состояния) и данных анамнеза (длительности проявления, эффективности предыдущей терапии), врач принимает решение об амбулаторном или стационарном лечении каждого конкретного больного.

Так, показаниями для амбулаторного лечения являются [6]:

- отсутствие выраженной неврологической и соматической симптоматики;
- способность находиться в социуме и желание (мотивация) получить навыки совладания с психотравмирующей ситуацией, необходимость сохранения имеющегося уровня адаптации и возможность использования долгосрочных психотерапевтических методов лечения;
- возможность подбора медикаментозной терапии в амбулаторных условиях;
- возможность преодоления ограничительного поведения.

Показаниями для стационарного лечения являются [6]:

- выраженная астенизация;
- выраженная соматизация нарушений (психосоматические симптомы);
- невозможность подбора медикаментозной терапии амбулаторно из-за резистентности состояния, плохой переносимости терапии;
- необходимости снизить риск кризисных ситуаций, возможных в ходе лечения;
- обусловленная симптомами невозможность амбулаторного лечения при агорафобии, прочих фобиях, ограничительном поведении;
- существенное снижение трудоспособности из-за выраженной тревоги, частых панических атак;
- необходимость изоляции от актуальных жизненных психотравмирующих обстоятельств.

В исследовании «КООРДИНАТА», носившем проспективный характер, продемонстрировано, что депрессивные и тревожные расстройства чаще всего не распознаются врачами общей практики и оказывают неблагоприятное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии (АГ) [8]. Проведенное в России исследование «КОМПАС» с участием более 10 тыс. пациентов амбулаторной и стационарной общесоматической сети показало, что расстройства тревожно-депрессивного спектра наблюдаются в 45,9% случаев, завершённые депрессивные расстройства – в 23,8% [9].

В основе формирования тревоги лежит нарушение баланса некоторых медиаторов: серотонина, норадреналина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Противотревожные препараты в основном реализуют свое действие именно через эти медиаторные системы. При лечении тревожных расстройств широко применяют различные психотропные препараты. Для купирования остро возникшей тревоги наиболее часто используют анксиолитики – производные бензодиазепа [10]. Среди ГАМК-ергических анксиолитиков центральное место занимают бензодиазепиновые транквилизаторы. Основным преимуществом бензодиазепиновых анксиолитиков является быстрое и реальное достижение терапевтического эффекта. Однако их использование затруднено из-за ряда побочных явлений, возможного развития лекарственной зависимости и синдрома «отмены», снижающих повседневную активность пациента. Ряд пациентов избегают приема бензодиазепинов, опасаясь развития симптомов привыкания, «поведенческой токсичности» [11]. Действительно, не все пациенты хорошо переносят используемые транквилизаторы бензодиазепинового ряда в связи с быстрым развитием побочных эффектов (вялости, мышечной слабости, нарушения внимания). Не стоит упускать из виду тот факт, что по мере усложнения клинической картины и хронизации тревоги приоритет все в большей степени отдается антидепрессантам или комбинированной терапии. Определенный вклад в терапию тревожных состояний вносит соблюдение режима труда и отдыха (полноценный сон, чередование физических и умственных нагрузок), психологически спокойная обстановка в семье и на работе и пр.

Терапевтическую стратегию необходимо выстраивать в зависимости от типа доминирующего расстройства и степени его выраженности. Выбор препарата зависит от уровня тревоги и длительности заболевания. Спектр противотревожных препаратов чрезвычайно широк: транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые), седативные растительные сборы и, наконец, антидепрессанты, малые нейрорептики. Транквилизаторы в основном используются для купирования острых симптомов тревоги. Классические бензодиазепиновые транквилизаторы показаны для купирования острых реакций на чрезвычайные стрессоры. В то время как для коррекции реакций на обыденные стрессовые события, сопровождающиеся снижением адаптивных возможностей, наиболее часто применяют препараты с анксиолитическим действием небензодиазепинового строения [12]. К таковым может быть отнесен препарат Валокардин, действие которого направлено на различные проявления стресса, тревожные состояния, вегетативную дисфункцию, легкие нарушения сна, повышенную возбудимость и раздражительность. Кардиологи и неврологи давно применяют Валокардин в практике симптоматического лечения вегетативной дисфункции при стрессогенных ситуациях. В состав препарата Валокардин (капли для приема внутрь) входят активные вещества: фенобарбитал (18,4 мг) и этилбромизовалерианат (18,4 мг), вспомогательные вещества: мятное масло (1,29 мг), хмелевое масло (0,18 мг) [13–16]. Фенобарбитал обладает седативным и мягким снотворным эффектом, способствует снижению возбуждения ЦНС и облегчает наступление естественного сна; этилбромизовалерианат оказывает седативное, снотворное и спазмолитическое действие.

Основное фармакологическое действие Валокардина реализуется за счет входящего в него фенобарбитала [16], проявляющего снотворный и седативный эффект. Фенобарбитал – производное барбитуровой кислоты, является барбитуратом длительного действия, а также индуктором цитохрома P450 (используется для снижения токсичности некоторых фармакологических препаратов). Действует в качестве антиконвульсанта, подавляя моно- и полисинаптическую передачу в ЦНС; он также повышает порог для электростимуляции двигательной коры [17]. При взаимодействии с барбитуратным участком ГАМК-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса повышается чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), в результате увеличивается длительность периода раскрытия нейрональных каналов для входящих токов ионов хлора и увеличивается поступление ионов хлора в клетку. Увеличение содержания ионов хлора внутри нейрона влечет за собой гиперполяризацию клеточной мембраны и понижает ее возбудимость. В результате усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС.

Основными показаниями к назначению Валокардина являются функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы; постстрессовые реакции, сопровождающиеся раздражительностью, беспокойством, страхом и возбуждением; инсомнии (трудности засыпания); тревож-

ные состояния, сопровождающиеся выраженными вегетативными реакциями. Валокордин назначают внутрь по 15–20 капель 3 р/сут до еды, при инсомнии разовая доза – до 30 капель. Длительность применения препарата устанавливается индивидуально врачом [13, 14]. Так, отмечено, что назначение препаратов, содержащих фенобарбитал, ускоряет регресс вегетативных и аффективных симптомов при посткоммоционном синдроме, при этом не оказывается негативного влияния на восстановление когнитивных функций [18]. Доказано успешное применение препаратов, содержащих фенобарбитал, в детской неврологии и эпилептологии; в новейших зарубежных публикациях представлены различные аспекты применения препаратов фенобарбитала в нейропедиатрии [17].

Проведено исследование по оценке эффективности Валокордина у лиц, находящихся в условиях профессионального стресса (учителей начальных классов, медицинских сестер), с диагнозом «головная боль напряжения, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» [19]. В исследование вошли 157 человек в возрасте 22–29 лет ($26,5 \pm 3,5$ года). Валокордин назначался в течение 3 недель по 15 капель 3 р/сут в составе комплексной терапии дисфункции автономной (вегетативной) нервной системы. У 20,1% обследуемых отмечены тревожные расстройства с вегетативной дисфункцией конституционного происхождения, у 41,1% – психофизиологического происхождения, у 19,1% – на фоне органических заболеваний ЦНС, у 19,7% – на фоне внутренних болезней. В 79% слу-

чаев выявлены различные варианты тревожного расстройства с вегетативной дисфункцией кардиального, гипотонического и гипертонического типа. В 23,7% случаев наблюдались пароксизмальные состояния, сопровождающиеся липотимией, гипергидрозом, гипотермией. Основные жалобы, предъявляемые пациентами, носили функциональный характер (головная боль, колющие боли в области сердца, лабильность артериального давления, тахикардия, чувство нехватки воздуха, инсомния, раздражительность, повышенная потливость), так как выявленные нарушения не были вызваны органическим поражением ЦНС или внутренних органов. На фоне приема Валокордина (15 капель 3 р/сут) отмечено улучшение общего соматического состояния. Изменений в когнитивной сфере (снижения памяти, нарушения внимания) на фоне терапии выявлено не было. Катamnестическое обследование показало, что положительный эффект от проведенной терапии сохраняется через 6 месяцев у 88,3%, через 9 месяцев – у 61,1%, через 12 месяцев – у 49,9% пациентов. По результатам исследования был сделан вывод, что использование Валокордина (15 капель 3 р/сут) в составе комплексной терапии может быть эффективным при вегетативных расстройствах, ассоциированных с острым и хроническим стрессом. При использовании Валокордина коротким курсом уменьшаются клинические проявления вегетативной дисфункции без негативного влияния на когнитивные функции. Отмечено, что препарат обладает хорошей переносимостью и не вызывает привыкания.

Валокордин®

СЕДАТИВНОЕ СРЕДСТВО. КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

РЕАЛЬНОЕ СРЕДСТВО
ОТ НЕРЕАЛЬНОГО СТРЕССА

Krewel
Meuselbach



Рег. уд. № П N012893/01

- Снимает повышенную возбудимость
- Успокаивает нервы
- Помогает справиться со стрессом и депрессией
- Облегчает засыпание
- Снимает спазмы

Реклама

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не существует четких рекомендаций по длительности терапии тревожных синдромов. Тем не менее большинством исследований доказана польза длительных курсов терапии. Считается, что после редукции всех симптомов должно пройти не менее четырех недель лекарственной ремиссии, после чего делается попытка отмены препарата. Слишком ранняя отмена лекарства может привести к обострению заболевания. Остаточные симптомы (чаще всего симптомы вегетативной дисфункции) свидетельствуют о неполной ремиссии и должны рассматриваться как повод к продлению терапии и переходу на альтернативную схему лечения. В среднем курсовая терапия составляет не менее двух месяцев.

Входящий в состав Валокардина фенобарбитал способствует устранению нервного напряжения, обеспечивает легкий снотворный эффект, способствует быстрому засыпанию; этилбромизовалерианат регулирует функциональные состояния, сопровождающиеся приступами паники, тревоги и страха, устраняет эмоциональную лабильность. Масло мяты перечной усиливает терапевтический эффект вышеописанных компонентов, оказывая легкое спазмолитическое и обезболивающее действие.

Таким образом, прием Валокардина в составе комплексной терапии в дозе 15 капель 3 раза в день курсом 21 день вызывает клинический регресс вегетативных и аффективных симптомов при тревожных состояниях, нивелирует вегетативные проявления постстрессовых реакций.



Поступила/Received 25.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шавловская О.А. Эффективность препаратов растительного происхождения в терапии тревожных расстройств. *РМЖ*. 2012;20(8):436-440. Доступно по: <https://www.rmj.ru/archive/577/>. Ссылка активна 25.02.2019. [Shavlovskaya O.A. Efficacy of herbal preparations in the treatment of anxiety disorders. *RMJ*. 2012; 20(8):436-440. Available at: <https://www.rmj.ru/archive/577/> On 25.02.2019.] (In Russ.)
2. Воробьева О.В. Стресс и расстройства адаптации. *РМЖ*. 2009;17(11):789-793. Доступно по: <https://www.rmj.ru/>. Ссылка активна 25.02.2019. [Vorobeva O.V. Stress and adaptation disorders. *RMJ*. 2009;17(11): 789-793. Available at: <https://www.rmj.ru/> On 25.02.2019.] (In Russ.)
3. Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний препаратами растительного происхождения. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;3(25):62-66. Доступно по: [umedpr.ru](https://www.umedpr.ru/). Ссылка активна 25.02.2019. [Shavlovskaya O.A. Therapy of anxiety with drugs of plant origin. *Effective pharmacotherapy*. 2016;3(25):62-66. Available at: [umedpr.ru](https://www.umedpr.ru/) On 25.02.2019.] (In Russ.)
4. Воробьева О.В. Стресс-индуцированные психо-вегетативные реакции. *РМЖ*. 2005;13(12): 798-802. Доступно по: <https://www.rmj.ru/>. Ссылка активна 25.02.2019. [Vorobeva O.V. Stress-induced psychovegetative reactions. *RMJ*. 2005;13(12):798-802. Available at: <https://www.rmj.ru/> On 25.02.2019.] (In Russ.)
5. Батышева Т.Т., Зайцев К.А., Саржина М.Н., Квасова О.В., Чераненко Н.В. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков: клиническое проявление, диагностика и лечение. *Методические рекомендации №25 в 2 ч. М., 2015; 60 с.* Доступно по: association-dcp.ru. Ссылка активна 25.02.2019. [Batyshcheva T.T., Zaitsev K.A., Sarzhina M.N., Kvasova O.V., Cheranenko N.V. Vegetative dysfunction syndrome in children and adolescents: clinical manifestation, diagnosis and treatment. *Methodical recommendation №25 in 2 parts*. Moscow, 2015; 60 p. Available at: association-dcp.ru On 25.02.2019.] (In Russ.)
6. Диагностика и лечение тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройства). Клинические рекомендации. Российское общество психиатров. М., 2015; 50 с. Доступно по: psychiatr.ru. Ссылка активна 25.02.2019. [Diagnosis and treatment of anxiety disorders of neurotic level (anxiety-phobic, panic and generalized anxiety disorders). *Clinical guidelines. Russian society of psychiatrists*. Moscow, 2015; 50 p. Available at: psychiatr.ru On 25.02.2019.] (In Russ.)
7. Воробьева О.В., Русая В.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. *Лечащий врач*. 2017;5:12-16. Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718/>. Ссылка активна на 25.02.2019. [Vorobeva O.V., Rusaya V.V. Anxiety disorders in neurological practice. *Lechashchii vrach*. 2017;5:12-16. Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718/> On 25.02.2019.] (In Russ.)
8. Дикевич Е.А., Иванова Д.М. Применение препаратов растительного происхождения при лечении соматоформных расстройств. *РМЖ*. 2008;16(26):1801-1805. Доступно по: <https://www.rmj.ru/>. Ссылка активна 25.02.2019. [Dikevich E.A., Ivanova D.M. The use of drugs of plant origin in the treatment of somatoform disorders. *RMJ*. 2008; 16(26):1801-1805. Available at: <https://www.rmj.ru/> On 25.02.2019.] (In Russ.)
9. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Деев А.Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессий в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 47(3):28-37. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21415415>. Ссылка активна 25.02.2019. [Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V., Shalnova S.A., Romasenko L.V., Deev A.D. Clinical and epidemiological program for the study of depression in cardiac practice: in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COORDINATE): the first results of a multicenter study. *Cardiology*. 2007;47(3):28-37. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21415415> On 25.02.2019.] (In Russ.)
10. Медведев В.З. Купирующий анксиолитический эффект препаратов растительного происхождения в общей медицинской сети. *Consilium medicum. Неврология и ревматология. (Прил.)*. 2011;1:24-28. Доступно по: <https://con-med.ru/>. Ссылка активна 25.02.2019. [Medvedev V.E. Acute anxiolytic effect of herbal medicines in the general medical network. *Consilium medicum. Neurology and rheumatology. (Suppl.)*. 2011;1:24-28. Available at: <https://con-med.ru/> On 25.02.2019.] (In Russ.)
11. Ромасенко Л.В., Пархоменко И.М., Кадушина Е.Б. Терапия расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов с артериальной гипертензией. *Фарматека*. 2012;19:32-35. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18287517>. Ссылка активна 25.02.2019. [Romasenko L.V., Parkhomenko I.M., Kadushina E.B. Therapy of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with hypertension. *Pharmateca*. 2012;19:32-35. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18287517> On 25.02.2019.] (In Russ.)
12. Шавловская О.А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний. *Медицинский алфавит*. 2017; 15(312):28-32. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30674747>. Ссылка активна 25.02.2019. [Shavlovskaya O.A. Herbal preparations in the treatment of anxiety. *Medical alphabet*. 2017; 15(312):28-32. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30674747> On 25.02.2019.] (In Russ.)
13. Валокардин. Инструкция по применению. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_717.htm. Ссылка активна на 25.02.2019. [Valocordin. Instructions for medical use of the drug. Available at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_717.htm On 25.02.2019.] (In Russ.)
14. Валокардин. Инструкция по применению. Доступно по: https://medi.ru/instrukciya/valokordin_12277/. Ссылка активна на 25.02.2019. [Valocordin. Instructions for medical use of the drug. Available at: https://medi.ru/instrukciya/valokordin_12277/ On 25.02.2019.] (In Russ.)
15. Мята перечной листьев масло. Инструкция по применению. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_4820.htm. Ссылка активна на 25.02.2019. [Oleum foliorum Menthae piperitae. Instructions for medical use of the drug Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_4820.htm On 25.02.2019.] (In Russ.)
16. Фенобарбитал. Инструкция по применению. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1320.htm. Ссылка активна на 25.02.2019. [Phenobarbital. Instructions for medical use of the drug. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1320.htm On 25.02.2019.] (In Russ.)
17. Студеникин В.М. Применение препаратов фенобарбитала в детской неврологии и эпилептологии. *Вопросы практической педиатрии*. 2014;9(6):75-79. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2014-6-75-79>. [Studenikin V.M. The use of phenobarbital preparations in paediatric neurology and epileptology. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2014;9(6):75-79. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2014-6-75-79>.] (In Russ.)
18. Левин О.С., Слизкова Ю.Б. Терапия посткоммунционного синдрома. *Лечащий врач*. 2012;6:87-91. Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2012/06/15435460/>. Ссылка активна на 25.02.2019. [Levin O.S., Slizkova Yu.B. Therapy of the post-commotion syndrome. *Treating physician*. 2012;6:87-91. Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/06/15435460/> On 25.02.2019.] (In Russ.)
19. Куташов В.А. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессовых условиях. *Медицинский совет*. 2018;18:92-95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>. [Kutashov V.A. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Medical advice*. 2018;18:92-95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.] (In Russ.)

Болевой синдром в практике врача

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКСКЕТОПРОФЕНА

Г.Г. КЕТОВА, В.О. БАРЫШЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Информация об авторах:

Кетова Галина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (351) 232-73-69; e-mail: galina_ketova@mail.ru
Барышева Валерия Олеговна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образова-

тельного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (351) 232-73-69; e-mail: valeriya.bar@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные современных российских и зарубежных исследований по вопросам применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Обсуждены различные виды боли. Рассмотрены ключевые вопросы выбора лекарственных препаратов из группы НПВП с учетом эффективности, безопасности и области применения.

Ключевые слова: болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофен, Дексалгин

Для цитирования: Кетова Г.Г., Барышева В.О. Болевой синдром в практике врача. Возможности применения декскетопрофена. *Медицинский совет*. 2019; 6: 47-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-47-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pain syndrome in medical practice

THERAPEUTIC POTENTIAL OF DEXKETOPROFEN ADMINISTRATION

Galina G. KETOVA, Valeriya O. BARYSHEVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

Author credentials:

Ketova Galina Grigorievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the

Russian Federation; tel.: +7 (351) 232-73-69; e-mail: galina_ketova@mail.ru
Barysheva Valeriya Olegovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Polyclinic Therapy and Clinical

Pharmacology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (351) 232-73-69; e-mail: valeriya.bar@mail.ru

ABSTRACT

The article presents the data of modern Russian and foreign studies on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Various types of pain are discussed. The authors outline the key issues of the choice of drugs from the NSAID group, taking into account efficacy, safety and scope of use.

Keywords: pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dexketoprofen, Dexalgin

For citing: Ketova G.G., Barysheva V.O. Pain syndrome in medical practice. therapeutic potential of dexketoprofen administration. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 47-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-47-50>.

Conflict of interest: *Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

Чувство боли известно каждому человеку. Это тот сигнал тревоги, без которого мы не знали бы о появлении заболевания. Боль предостерегает от дальнейших повреждений и позволяет организму мобилизовать все защитные силы

для предотвращения развития патологических нарушений.

Боль определяется Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) как «неприятное чувство и эмоциональное переживание, связанное как с явным или скры-

тым повреждением ткани, так и с состоянием, описываемым как повреждение» [1].

Однако не всегда боль выполняет физиологические функции. При определенных условиях она может трансформироваться в хронический болевой синдром, приобретающий характер тяжелого страдания. Боль является сигналом опасности и неблагополучия в организме и в медицинской практике часто рассматривается в качестве симптома какой-либо болезни, возникающей при повреждении тканей, вследствие травмы, воспаления или ишемии. По статистике, почти каждый 7-й пациент обращается к врачу с жалобами на боли в суставах, позвоночнике, мышцах и связочном аппарате [2].

Распространенность болевого синдрома различного происхождения варьирует в зависимости от пола и возраста пациента. Являясь нередко первым симптомом заболевания, именно боль заставляет пациента обращаться к врачу. Хронизация болевого синдрома приводит к увеличению числа трудных пациентов, оказание помощи которым невозможно без современных знаний патофизиологии развития этого страдания и особенностей оказания помощи.

Существует много классификаций болевых синдромов. Чаще всего их разделяют по механизму развития, выделяя четыре типа боли: соматогенная, неврогенная, вегетативная и психогенная. К психогенной относят боль, связанную с депрессией, истерическими реакциями, невротами, фобиями.

Вегетативная боль возникает при патологическом раздражении структур вегетативной нервной системы, часто бывает связана с вовлечением в процесс сосудистой системы при различной патологии внутренних органов.

Неврогенные болевые синдромы, или невропатии, возникают вследствие повреждения структур центральной и периферической нервной системы.

Соматогенная боль связана с воздействием на ткани организма повреждающих факторов – компрессии, травмы, воспаления, ишемии и др.

Несомненно, первой реакцией на боль у пациента является желание как можно скорее избавиться от нее.

Лечением болевых синдромов занимаются врачи разных специальностей, однако в первую очередь такие пациенты приходят на амбулаторный прием к терапевту. Этот синдром требует вдумчивой диагностики и терпеливого подхода к терапии с использованием современных лекарственных средств и немедикаментозных методов [3]. Болевые синдромы различного происхождения часто встречаются в повседневной практике терапевта, что определяет растущие потребности в эффективных обезболивающих препаратах.

Практический опыт показывает, что для купирования субъективных болевых проявлений наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Наличие универсальных механизмов возникновения боли обуславливает возможность применения лекарственных средств этой группы в различных клинических ситуациях. В Европе НПВП назначают 82%

врачей общей практики и 84% ревматологов поликлиники, в стационаре их применяют у 20% больных [4].

НПВП обладают уникальным сочетанием свойств – анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и дезагрегантным, что обуславливает их чрезвычайно широкое применение во всех областях медицины. Общеизвестно, что безопасных лекарств не существует, но НПВП занимают особое место как наиболее часто используемые и лидирующие по частоте побочных эффектов лекарственные средства.

Десятки миллионов человек в мире ежедневно принимают НПВП, причем в 2/3 случаев – без врачебного назначения и контроля. Сообщается о ежегодном увеличении числа госпитализаций и смертей, связанных с осложнениями терапии НПВП, возрастают экономические затраты на их лечение.

В настоящее время насчитывается около 50 лекарственных средств, относящихся к группе НПВП. Они составляют несколько гетерогенных по химической структуре классов веществ. За небольшим исключением НПВП являются производными слабых кислот и несколько различаются по силе анальгетического, антипиретического и противовоспалительного действия.

Однако большинство НПВП, как неселективных, так и селективных, в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) обладают достаточно слабой анальгетической активностью. Неселективные в отношении ЦОГ НПВП вызывают более выраженный анальгетический эффект по сравнению с селективными препаратами, но при этом обладают большим спектром побочных реакций, частота которых увеличивается с возрастом.

Особое внимание при лечении острых болевых синдромов уделяют НПВП с высокой анальгетической активностью, коротким периодом полувыведения, обладающим низкой частотой побочных явлений и быстрым наступлением анальгетического эффекта.

В группе НПВП наибольшей анальгетической активностью обладает кетопрофен, который, являясь неселективным ингибитором ЦОГ, также не лишен общих для НПВП побочных действий. Кетопрофен представляет собой рацемическую смесь, в которую входят как терапевтически активные, так и неактивные энантиомеры.

Энантиомерами (оптическими изомерами) являются пары оптических веществ-антиподов, характеризующихся противоположными по знаку и одинаковыми по величине вращениями плоскости поляризации света при идентичности всех других физических и химических свойств (за исключением реакций с другими оптически активными веществами и физических свойств в оптически активной среде). Как и многие другие молекулы, представители группы арилпропионовых кислот, к которым относится кетопрофен, содержат асимметрический атом углерода, а вещества, связанные с ним, могут формировать две различные конфигурации одной молекулы (энантиомеры). Биологически активные макромолекулы (ферменты, гормоны, рецепторы) по своей природе являются одиночными энантиомерами, и их взаимодействия с другими молекулами являются стереоселективными.

Поэтому в смеси двух энантиомеров в составе кетопрофена только один (правовращающий) обладает высокой способностью к связыванию с мишенями в организме человека. В частности, анальгетическая активность кетопрофена связана только со свойствами его правовращающего энантиомера.

Декскетопрофен представляет собой водорастворимую соль правовращающего энантиомера кетопрофена. Декскетопрофен – продукт инновационных биотехнологий, производство декскетопрофена обеспечивает степень чистоты конечного продукта 99,9%.

Следующим этапом создания нового препарата было соединение его с трометамолом. Трометамоловая соль декскетопрофена улучшает его физико-химические свойства, фармакокинетику таблетированной формы препарата, обеспечивая быстрое действие.

Препарат Дексалгин®, состоящий из трометамоловой соли декскетопрофена, позволяет исключить воздействие на пациента терапевтически неактивного и потенциально более опасного в отношении поражения желудочно-кишечного тракта левовращающего изомера [5, 6]. Дексалгин® содержит только правовращающий энантиомер кетопрофена, что создает преимущества с точки зрения безопасности.

Трометамоловая соль обеспечивает более быструю абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте с более быстрым достижением пика дозы по сравнению с кетопрофеном [7].

Препарат выпускается в нескольких формах, что позволяет применять его в различных ситуациях [8]. В Российской Федерации в Государственном реестре лекарственных средств зарегистрировано несколько торговых наименований декскетопрофена. Оригинальным/референтным препаратом в России является Дексалгин («Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ», Германия), который имеет три формы выпуска: раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки и гранулы для приготовления раствора для приема внутрь.

Согласно инструкции, показаниями к применению препарата Дексалгин® в инъекционной форме являются:

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные боли, боль при метастазах в кости, посттравматические боли, боль при почечной колике, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз). Препарат разрешено применять с 18 лет.

Эффективность декскетопрофена при острой неспецифической боли в спине была показана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [9–11].

При купировании острой дискогенной люмбалгии внутривенное введение декскетопрофена дает эффект, сопоставимый с внутривенным введением морфина [12, 13].

Декскетопрофен показал хорошее обезболивающее действие даже в такой сложной клинической ситуации, как купирование боли у онкологических пациентов [14].

В условиях открытого наблюдательного исследования установлена эффективность и безопасность ступенчатой терапии декскетопрофеном в лечении острой неспецифической боли в спине и обострения остеоартрита. На фоне лечения было отмечено статистически значимое уменьшение боли в суставах/позвоночнике и улучшение общего состояния здоровья [15].

Систематизированный анализ, включавший 35 исследований, охвативших 6380 пациентов, по применению декскетопрофена при острой и хронической боли различной этиологии показал эффективность декскетопрофена, сходную с таковой у других НПВП и комбинации «опиоид – парацетамол», при отсутствии серьезных гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений [9, 16].

В проспективном когортном исследовании, включавшем 7337 пациентов (средний возраст 46 (33–61) лет), проводилась оценка эффективности и переносимости декскетопрофена по сравнению с другими часто назначаемыми НПВП (диклофенак, ибупрофен, ацеклофенак, напроксен, пироксикам и дексibuпрофен) в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, головной боли, дисменореи и зубной боли. Из побочных явлений наиболее часто отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (у 3,5% испытуемых и 84% всех побочных явлений). Возможные риски поражения желудочно-кишечного тракта были скорректированы по возрасту, полу, истории предыдущего приема НПВП, гастропротекторов и показаниям к назначению. Отношения шансов (OR, 95%) были наиболее низкими для декскетопрофена – 1,30 (0,77–2,19), ибупрофена и дексibuпрофена – 1,57 (0,79–3,13), 2,31 (0,64–8,27) – для напроксена, 2,63 (0,85–8,15) – для пироксикама и 3,37 (1,87–6,06) – для ацеклофенака и диклофенака [17]. Эти результаты подтверждают безопасность перорального применения декскетопрофена у пациентов с острой болью различной этиологии на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи [18].

В систематическом обзоре [9] отдельно отмечено, что ни в одном из 35 проанализированных клинических исследований декскетопрофена не было зафиксировано таких серьезных побочных явлений, как желудочно-кишечное кровотечение, инфаркт миокарда или смерть пациента. Количество и частота побочных явлений, повлекших исключение пациентов из исследований по причине развития нежелательных явлений, при приеме декскетопрофена не отличались от таковых при приеме плацебо и других препаратов.

Исследование 2018 года, сравнивавшее эффективность декскетопрофена, ибупрофена и метоклопрамида в купировании острого приступа мигрени, показало эффективность всех перечисленных препаратов. Однако декскетопрофен характеризовался более быстрым началом действия и более высокой эффективностью [19].

Данные последних зарубежных исследований также подтверждают, что декскетопрофена трометамол в терапии острой боли сходен по эффективности с ингибиторами ЦОГ-2, характеризуется быстрым началом действия,

хорошо переносится, и его эффективность сопоставима с опиоидными анальгетиками [20].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в 2018 г., показали высокую эффективность декскетопрофена трометамола, которая превосходит анальгетический эффект парацетамола и фентанила, при его применении для обезболивания почечной колики не требовалось назначения дополнительных лекарственных средств [21].

На современном этапе лечения болевого синдрома особенно актуальным является изучение НПВП-индуцированных побочных эффектов, в том числе НПВП-гастропатии, которая в XXI веке приобретает все большую медико-социальную значимость. При этом количество госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, увеличивается, а экономические затраты на лечение НПВП-индуцированных заболеваний с каждым годом неуклонно возрастают [22], что диктует необходимость выбора препаратов с наименьшими побочными эффектами

и высокой противоболевой и противовоспалительной активностью.

Препарат декскетопрофен оказывает быстрое и выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие, позволяет улучшить качество жизни пациентов и демонстрирует при этом минимальное количество побочных эффектов в отличие от кетопрофена и диклофенака [2].

Таким образом, клинический опыт использования декскетопрофена (Дексалгина) при самых распространенных формах болевого синдрома демонстрирует его эффективность и хороший профиль безопасности. Дополнительным преимуществом данного препарата является наличие нескольких лекарственных форм и безрецептурный отпуск пероральных форм. Применение декскетопрофена (Дексалгина) отвечает современным стандартам терапии боли. Удобство применения, разнообразие лекарственных форм препарата и его доступность обуславливают высокую комплаентность пациентов, что является залогом успешного лечения.



Поступила/Received 14.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рекомендации по терапии болевого синдрома. Европейская ассоциация урологов, 2011. [Guidelines for the management of pain syndrom. European Association of Urology, 2011.] (In Russ).
2. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Мерзляков С.П. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты при вертеброгенных болевых синдромах – что выбрать? Сравнительное исследование. *Нервные болезни*. 2018;2:38–42. [Plotnikova E.Yu., Zolotukhina V.N., Merzlyakov S.P., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for vertebral pain syndromes: what to choose? Comparative study. *Nervnye Bolezni*. 2018;2:38–42.] (In Russ).
3. Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю., Алиева П.Д. Пациент с болью в спине на приеме у терапевта. *РМЖ*. 2018; 13–16. [Vertkin A.L., Shamilova M.M., Knorrning G.Yu., Aliyev P.D. Patient with back pain at a GP's appointment. *RMJ*. 2018;13–16.] (In Russ).
4. Топчий Н.В., Топорков А.С. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общей медицинской практике. *РМЖ*. 2011;19(2):27–32. [Topchiy N.V., Toporkov A.S. Optimization of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general medical practice. *RMJ*. 2011;19(2):27–32.] (In Russ).
5. De la Lastra C.A., Nieto A., Motilva V. et al. Intestinal toxicity of ketoprofen trometamol vs its enantiomers in rat. Role of oxidative stress. *Inflamm. Res.* 2000;49(11):627–632.
6. Jamali F., Brocks D.R. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin. Pharmacokinet.* 1990;19(3):197–217.
7. Barbanjo M.J., Antonijano R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin. Pharmacokinet.* 2001;94(4):245–262.
8. Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Понимание и лечение боли в нижней части спины: принципы эффективного и безопасного обезболивания. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 11:10–15. [Vakhnina N.V., Kalimeeva E.Yu. Understanding and treating lower back pain: principles of effective and safe pain relief. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2018;11:10–15.] (In Russ).
9. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMJ Clin Pharmacol.* 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
10. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig.* 2007;27(8):533–543.
11. Metscher B., Kübler U., Jähnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig.* 2001;118(4):147–151.
12. Eken C., Serinken M., Elicabuk H. et al. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: a randomised doubleblind controlled trial. *Emerg Med J.* 2014 Mar;31(3):177–81. doi: 10.1136/emered-2012-201670.
13. Tunalı Y., Akhil E.F., Dilmən O.K. et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013 Apr;25(2):143–7. doi: 10.1097/ANA.0b013e31827464af.
14. Rodríguez M., Contreras D., Gálvez R. et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain.* 2003;104 (1–2):103–110.
15. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Оценка эффективности и безопасности ступенчатой терапии декскетопрофена трометамолом у пациентов с острой болью в спине и обострением остеоартрита крупных суставов. *Лечебное дело*. 2017;2:66–73. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., et al. Evaluating the efficacy and safety of the stepwise dexketoprofen trometamol therapy in patients with acute back pain and aggravation of the osteoarthritis of large joints. *Lechebnoye Delo*. 2017;2:66–73.] (In Russ).
16. Исайкин А.И., Рожков Д.А., Шевцова Г.Е. Мышечный фактор при поясничных болях. Мифы и реальность. *Неврология и психиатрия*. 2017;3:78–85. [Isaykin A.I., Rozhkov D.A., Shevtsova G.E. Muscle factor in lumbar pain. Myths and reality. *Neurologiya i Psichiatriya*. 2017;3:78–85.] (In Russ).
17. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009 Oct;1(8):533–40.
18. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лечение болевого синдрома на амбулаторно-поликлиническом этапе. Выбор анальгетика с позиций коморбидности и лекарственной безопасности. В фокусе – декскетопрофен. *Медицинский совет*. 2017;20:56–64. [Trukhan D.I., Ivanova D.S. Treatment of pain at the outpatient stage. The choice of analgesics from the perspective of comorbidity and drug safety. Dexketoprofen is in focus. *Meditsinsky Sovet*. 2017;20:56–64.] (In Russ).
19. Karacabey S., Sanrı E., Yalcinli S., Akoglu H. Which is more effective for the treatment of Acute Migraine Attack: Dexketoprofen, Ibuprofen or Metoclopramide? *Pak J Med Sci.* 2018 Mar-Apr;34(2):418–423. doi: 10.12669/pjms.342.13815.
20. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin.* 2018 Apr;24:1–14. doi: 10.1080/03007995.2018.1457016.
21. Al B., Sunar M.M., Zengin S. et al. Comparison of IV dexketoprofen trometamol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial. *Am J Emerg Med.* 2018 Apr;36(4):571–576. doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.019.
22. Singh G., Triadafilopoulos S. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *International Journal of Clinical Practice.* 2005 Oct;59(10):1210–5.



В рамках направления:
«Внедрение новых медицинских технологий,
методик лечения и профилактики заболеваний
в практическое здравоохранение»

XVI научно-практическая конференция

ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Тематическая выставочная экспозиция

15-16 апреля 2019 года

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

*Приглашаем Вас принять участие в работе
XVI Научно-практической конференции
«Проблемы современной ревматологии»*

Патронат

**Ассоциация ревматологов России
Московский клинический научный центр
Европейский медицинский центр**

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель конференции

Информирование специалистов отрасли о современных достижениях в области ревматологии, результатах научных исследований московских ревматологов, обмен практическим опытом в области клинической ревматологии.

Основные тематические направления конференции

- Вопросы этиологии и патогенеза ревматических заболеваний;
- Эпидемиология ревматических заболеваний в Москве и России;
- Проблемы диагностики и дифференциальной диагностики ревматических заболеваний у детей и взрослых;
- Вопросы лечения ревматологических больных (детей и взрослых);
- Прогнозирование течения ревматических болезней;
- Медицинская и медико-социальная реабилитация ревматологических пациентов;
- Смежные проблемы ревматологии и внутренних болезней.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи учреждений здравоохранения Москвы, Московской области и других регионов, а также врачи ведомственных систем здравоохранения. Возглавят заседания и выступят с докладами главные специалисты и врачи учреждений Департамента здравоохранения города Москвы, руководители кафедр и медицинских центров, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов современных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии; средств медицинского назначения, используемых в лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата; аппаратуры и инструментов, используемых в диагностике и лечении ревматических болезней.

Вход на мероприятие свободный

Информационно-выставочное агентство

«ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92 (многоканальный),
8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47



E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru

Бронхиальная астма:

ПРОСТЫЕ РЕШЕНИЯ СЛОЖНЫХ ВОПРОСОВ

И.В. ЛЕЩЕНКО, И.И. БАРАНОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»: 620109, Россия, г. Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29

Информация об авторах:

Лещенко Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, научный руководитель ООО «Медицинское объединение «Новая больница»;
тел.: +7 (343) 214-86-71;
e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Баранова Илона Игоревна – к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федераль-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог ООО «Медицинское объединение «Новая больница»; тел.: +7 (343) 214-86-71

РЕЗЮМЕ

Проблема достижения контроля бронхиальной астмы (БА) независимо от тяжести сохраняет свою актуальность. Применение экстрамелкодисперсной ФК беклометазона/формотерола (ЭМД ФК БДП/ФОР) в соответствии с концепцией «Maintenance and Reliever Therapy» (MART) имеет клинические преимущества по сравнению с традиционной базисной терапией в сочетании с симптоматическими препаратами. В исследованиях установлены фенотипы БА для применения ЭМД ФК БДП/ФОР: БА у курящих пациентов, БА с гиперинфляцией и БА у лиц старшего возраста и длительностью заболевания более 10 лет. Представлены клинические случаи лечения ЭМД ФК БДП/ФОР в соответствии с концепцией MART у больных старшего возраста с неконтролируемой БА на фоне сопутствующей патологии и стойкой бронхиальной обструкцией, у которых доказан положительный эффект и контролируемое течение астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, базисная терапия, беклометазон/формотерол, MART

Для цитирования: Лещенко И.В., Баранова И.И. Бронхиальная астма: простые решения сложных вопросов. *Медицинский совет*. 2019; 6: 52-57. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-52-57>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bronchial asthma:

SIMPLE SOLUTIONS OF COMPLEX ISSUES

Igor V. LESHCHENKO, Ilona I. BARANOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 620028, Sverdlovsk region, Ekaterinburg, 3 Repina str.
LLC Medical Association New Hospital: 620109, Russia, Ekaterinburg, 29, Zavodskaya str.

Author credentials:

Leshchenko Igor Viktorovich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Phthysiology, Pulmonology and Thoracic Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian

Federation, Scientific Director of LLC «Medical Association «New Hospital»;
tel: +7 (343) 214-86-71;
e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru
Baranova Ilona Igorevna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Phthysiology, Pulmonology

and Thoracic Surgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pulmonologist of LLC «Medical Association «New Hospital»;
tel: +7 (343) 214-86-71

ABSTRACT

The problem of achieving control of bronchial asthma (BA), regardless of severity, remains relevant. The use of extra-finely dispersed Beclomethasone/Formoterol FC (EMB FC BDP/FOR) according to the concept of Maintenance and Reliever Therapy (MART) has clinical advantages over traditional basal therapy in combination with symptomatic drugs. In the studies, BA Phenotypes for the use of EMD-FC BDP/FOR: BA in smoking patients, asthma with hyperinflation and asthma in older people and with a disease duration of more than 10 years were established. Clinical cases of treatment of EMD FC BDP/FOR are presented in accordance with the MART concept in older patients with uncontrolled asthma on the background of comorbidities and persistent bronchial obstruction, which have a positive effect and controlled asthma.

Keywords: bronchial asthma, phenotypes, basic therapy, beclomethasone/formoterol, MART

For citing: Leshchenko I.V., Baranova I.I. Bronchial asthma: simple solutions of complex issues. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 52-57. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-52-57>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В соответствии с рекомендациями Global Initiative for Asthma (GINA), объем базисной терапии бронхиальной астмы (БА) основывается прежде всего на уровне контроля заболевания, в то время как степень тяжести заболевания определяется на основании объема или ступени базисной терапии, которая требуется для достижения контроля БА [1].

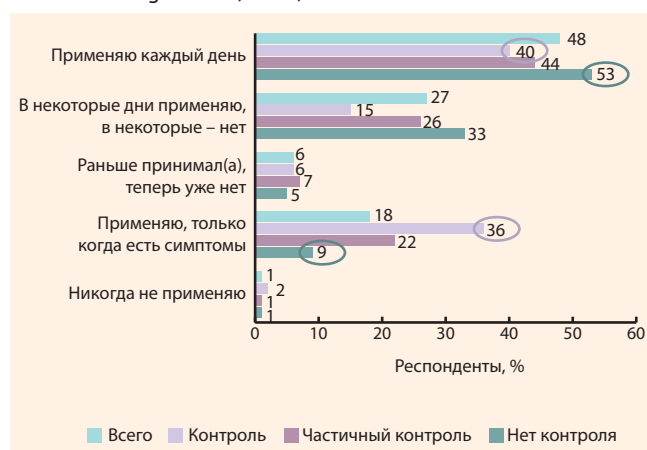
Проблема неконтролируемой астмы остается на повестке дня, т. к. приводит к более частым обострениям, злоупотреблению короткодействующими бронходилататорами (КДБД), дополнительному использованию системных стероидов и необходимости стационарного лечения. КДБД являются скорпомощными быстродействующими препаратами, частота применения которых является одним из критериев оценки контроля БА [1].

В настоящее время, несмотря на наличие большого количества современных медикаментозных препаратов для лечения БА, клинические исследования и врачебная практика свидетельствуют о высокой встречаемости неконтролируемой и частично контролируемой БА. Исследование REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE), включавшее 8 000 пациентов в возрасте 18–50 лет, показало, что 45% не достигает контроля заболевания, 44% хотя бы один раз в течение года использовали системные стероиды в связи с обострением БА, 24% обращались за неотложной помощью и 12% госпитализированы [2]. В целом 52% больных не принимали препараты регулярно. На рисунке 1 показаны результаты достижения контроля больными БА в зависимости от регулярности приема противоастматических препаратов [2].

Из представленных данных следует, что показатели уровня контроля БА среди пациентов, которые применяют противоастматические препараты ежедневно, составили 40%, а среди больных, применяющих их, только когда есть симптомы, – 36%. Обращает внимание, что среди больных, ежедневно принимающих противоастматические препараты, отсутствие контроля БА установлено в 53% случаев и только в 8% случаев у пациентов на фоне

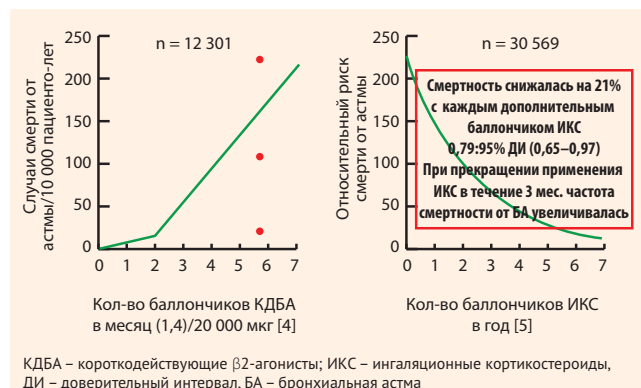
● **Рисунок 1.** Уровень контроля БА в зависимости от регулярности приема противоастматических препаратов, n = 3 481

● **Figure 1.** Control level of BA depending on the regularity of asthmatic drugs intake, n = 3,481



● **Рисунок 2.** Риск смертельных исходов от астмы в зависимости от количества баллончиков КДБА в месяц и ИКС в год [4, 5]

● **Figure 2.** Risk of death from asthma, depending on the number of SABA bottles per month and IGC per year [4, 5]



применения лекарственных препаратов, только когда есть симптомы заболевания, т. е. по требованию [2].

Известно, что одним из наиболее существенных факторов, влияющих на контроль БА, является нарушение правильной техники ингаляции, отмечаемое у 80% больных [1]. Кроме того, в рекомендациях GINA подчеркивается, что приверженность к лечению у большинства пациентов связана с препаратами, обладающими быстрым и очевидным для пациента действием [1]. Говоря о приверженности к лечению у больных БА, подчеркивается приверженность к препаратам для базисной терапии. Чрезмерное применение КДБД (>6 ингаляций в день) и недостаточное использование ингаляционных кортикостероидов (ИКС) указывают на повышенный риск обострений астмы и связаны с ростом смертельных исходов [3]. Установлена зависимость случаев смерти от количества использования баллончиков короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) и ИКС (рис. 2) [4, 5].

Концепция единого ингалятора для лечения больных БА успешно применяется более 10 лет и известна как режим Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART). Применение SMART помогает решить проблемы нарушения правильной техники ингаляции и приверженности к лечению у больных БА, снижая частоту обострений заболевания. Концепция единого ингалятора нашла отражение и в программе «Maintenance and Reliever Therapy» (MART): снижение стероидной нагрузки по сравнению с терапией комбинированными ИКС/длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) в фиксированных дозах + КДБА. MART содержит фиксированную комбинацию (ФК) «беклометазон дипропионат/формотерол» (БДП/ФОР) [6–8]. Отличительной особенностью MART является способ доставки БДП/ФОР, представляющий собой систему «Модулит», которая позволяет создать экстрамелкодисперсную фракцию (ЭМД). В этой связи рассмотрим роль малых дыхательных путей (МДП) в обеспечении контроля БА. В исследованиях установлено, что повышенное периферическое сопротивление определяется у $\frac{2}{3}$ больных БА независимо от тяжести или объема терапии, что свидетельствует о поражении МДП у большинства больных астмой [8]. ЭМД ФК БДП/ФОР со средним

● **Таблица 1.** Характеристика больных астмой, участвующих в исследовании
 ● **Table 1.** Characteristics of asthma patients participating in the study

Характеристики пациентов	Статистические показатели
Пациенты, n	213
Возраст, годы $M \pm SD^1$	$49,0 \pm 16,5$
Пол: жен/муж, %	49,1/50,9
ВМІ ²	27
Курящие/некурящие/бывшие курильщики	23,9/53,1/23,0
Продолжительность астмы, n (%)	
<5 лет	89 (42,2)
5–10 лет	39 (18,2)
>10 лет	83 (39,3)
Больные, получающие лечение, n (%)	159 (74,0)
Лечение ИКС/ДДБА до включения в исследование, n:	105
ФП/САЛ ДАИ ³	18
ФП/САЛ ПИ ⁴	40
БУД/ФОР ПИ ⁵	47
ИКС + ДДБА	25
ИКС + КДБА	29
БДП/ФОР ⁶ , n (%)	36 (16,9)
Прочие ЛС ⁷ , n (%)	18 (8,5)

Примечание. ¹ $M \pm SD$ – среднее $\pm$ стандартное отклонение. ² ВМІ – индекс массы тела. ³ ФП/САЛ ДАИ – флутиказона пропионат/салметерол дозированный аэрозольный ингалятор. ⁴ Флутиказона пропионат/салметерол порошковый ингалятор. ⁵ БУД/ФОР ПИ – будесонид/формотерол порошковый ингалятор. ⁶ БДП/ФОР – беклометазон дипропионат/формотерол. ⁷ ЛС – лекарственные средства.

аэродинамическим диаметром частиц аэрозоля 1,4/1,5 мкм дает возможность достичь МДП более эффективно по сравнению с ингаляционными устройствами других известных ФК ИКС/ДДБА со средним аэродинамическим диаметром частиц аэрозоля от 2,9 до 3,6 мкм [13]. БДП/ФОР – единственная ЭМД ФК ИКС/ДДБА, целью создания которой является повышение количества доставленного действующего вещества в легкие и содержащая 100 мкг БДП и 6 мкг ФОР [9]. Улучшение доставки лекарственных веществ позволяет уменьшить дозу БДП в экстрамелкодисперсной форме по сравнению с обычным БДП в 2,5 раза (100 мкг ЭМД БДП эквивалентно 250 мкг обычного БДП) и тем самым снизить стероидную нагрузку [10].

Результаты ряда исследований показали идентичность ЭМД ФК БДП/ФОР и ФК будесонид (БУД)/ФОР в отношении прироста объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также преимущество ЭМД ФК БДП/ФОР, применяемой в режиме MART, по сравнению с традиционной терапией ЭМД ФК БДП/ФОР и сальбутамолом по требованию, показавшие регресс симптомов астмы и сокращение тяжелых обострений [11, 12]. Эффект снижения риска развития первого тяжелого обострения у больных БА на фоне лечения в соответствии с концепцией MART по сравнению с традиционной терапией сопровождался достоверной положительной динамикой вторичных показателей (снижением частоты тяжелых обострений, назначения системных стероидов и обращений за экстренной медицинской помощью или госпитализаций) [13].

Подтверждением эффективности ЭМД ФК БДП/ФОР у больных БА послужило многоцентровое исследование, выполненное в реальной клинической практике в 55 центрах Австрии, в ходе которого проанализированы эффекты лечения ЭМД ФК БДП/ФОР в сравнении с другими ингаляционными устройствами и иной базисной терапией у пациентов с персистирующей астмой [14]. Характеристика больных БА, участвующих в исследовании, дана в *таблице 1*.

105 больных БА (49,3%) получали лечение различными ФК ИКС/ДДБА; у 2,9% из них определялось контролируемое течение БА, тогда как у 25,0% больных диагностировалась частично контролируемая астма и у 72,1% – неконтролируемая [14]. В этой группе пациентов проведено лечение ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг по 1–2 ингаляции два раза в день в течение 12 нед., в результате которого удалось добиться контроля БА у 60,6% больных [14].

Практический интерес представляет определение наиболее предпочтительных фенотипов БА для применения ЭМД ФК БДП/ФОР. С этой целью в цитируемом исследовании больные БА были классифицированы в зависимости от фенотипов, у которых достижения контроля вызывает наибольшие трудности:

- БА у курящих (индекс курящего человека ≥ 20 пачек/лет),
- БА с гиперинфляцией (форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) $< 80\%$),
- БА у лиц старшего возраста и длительностью заболевания > 10 лет.

Всем пациентам назначено лечение ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг по 1–2 ингаляции два раза в день в течение 12 нед. Динамика уровня контроля БА в группах больных, классифицированных по фенотипам, отражена в *таблице 2* [14].

Достижение контроля БА у большинства пациентов с представленными в исследовании фенотипами логично сопровождалось регрессом астматических симптомов (*рис. 3*) [19].

Данное реальное обсервационное исследование показало, что ЭМД ФК БДП/ФОР улучшает контроль астмы и симптомы в общей популяции, а также у пациентов с наиболее трудными для достижения контроля фенотипами.

Еще одно многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование было разработано для сравнения эффективности и переносимости ЭМД ФК БДП/ФОР с ФК флутиказона/салметерола пропионата (ФП/САЛ) у тайваньских пациентов с астмой [15]. Пациенты с умеренной и тяжелой астмой рандомизированы на 2 группы. После рандомизации в течение 12 нед. пациентам 1-й группы назначалась ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг 2 ингаляции два раза в день, пациентам 2-й группы – ФК ФП/САЛ 125/25 мкг 2 ингаляции два раза в день. Значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем к концу периода лечения наблюдалось как в группе больных, лечившихся ЭМД ФК БДП/ФОР, так и в группе пациентов, лечившихся ФК ФП/САЛ, и определялось по положительной динамике ОФВ₁ ($p < 0,001$), ФЖЕЛ, утренним и вечерним показателям пиковой скорости выдоха (ПС_{выд}), контрольного теста астмы (Asthma Control Test – АСТ) и применения скоропомощных пре-

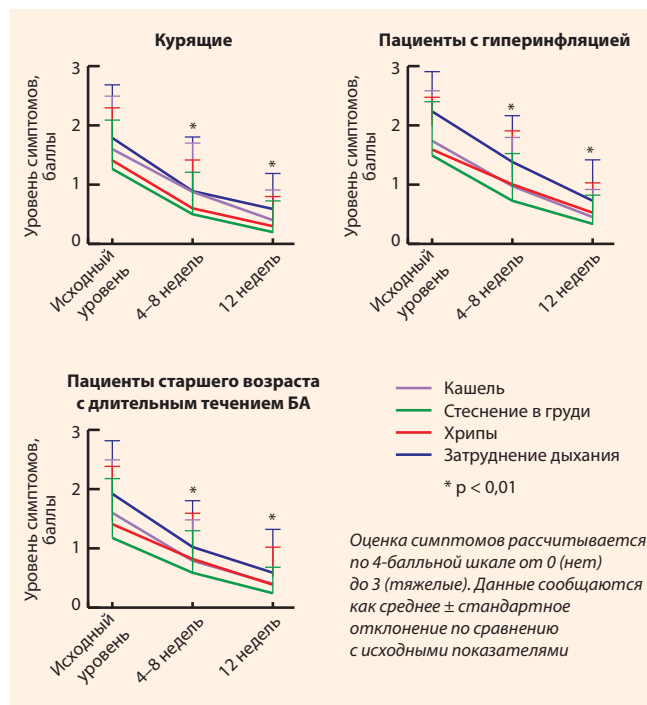
паратов [20]. Перечисленные функциональные показатели и уровень АСТ не различались между группами больных после 12-недельной терапии. Хотя бы одно нежелательное явление (НЯ) было зарегистрировано у 45,9 и 40,0% пациентов в группах ЭМД ФК БДП/ФОР и ФК ФП/САЛ соответственно, однако 88,7% побочных эффектов не были связаны с исследуемыми препаратами. Из наиболее часто наблюдаемых НЯ была инфекция верхних дыхательных путей: у 5,7 и 7,2% пациентов в группах ЭМД ФК БДП/ФОР и ФК ФП/САЛ соответственно [15].

Отдельного внимания заслуживает ФЖЕЛ, которая достоверно увеличилась в группе больных, применявших ЭМД ФК БДП/ФОР в начале исследования (0 нед.), уже на 5-й мин после ингаляций 2 доз препарата. Положительный эффект после применения ЭМД ФК БДП/ФОР сохранялся и на 30-й и 60-й мин, тогда как в группе больных с ФК ФП/САЛ достоверные изменения ФЖЕЛ наступили только на 30-й и 60-й мин (табл. 3) [15].

В конце курса лечения, через 12 нед., сохранялся достоверный прирост ФЖЕЛ на 5 мин после ингаляции ЭМД ФК БДП/ФОР ($p = 0,0005$), в то же время после ингаляции ФК ФП/САЛ увеличение ФЖЕЛ оказалось незначительным ($p = 0,3615$), уступая почти в два раза результату, полученному после ингаляций ЭМД ФК БДП/ФОР на 30-й и 60-й мин [20]. Как на начальном этапе исследования, так и на всех этапах более раннее достоверное начало

● **Рисунок 3.** Динамика тяжести симптомов астмы при различных фенотипах

● **Figure 3.** Dynamics of the severity of asthma symptoms in different phenotypes



● **Таблица 2.** Уровень контроля астмы в группах больных, классифицированных по фенотипам

● **Table 2.** Level of asthma control in groups of patients classified by phenotype

Уровень контроля БА	Астма у курящих, 44,3 $\pm$ 12,8 лет n = 50		Астма с гиперинфляцией, 50,5 $\pm$ 15,4 лет n = 59		Астма у лиц старшего возраста и длительностью заболевания > 10 лет, 54,7 $\pm$ 15,0 лет n = 83	
	до лечения	через 12 нед.	до лечения	через 12 нед.	до лечения	через 12 нед.
Контролируемая, %	10,0	58,0	3,4	44,1	4,8	55,6
Частично контролируемая, %	18,0	32,0	13,6	40,7	20,5	28,4
Неконтролируемая, %	72,0	10,0	83,1	13,6	74,7	16,0

● **Таблица 3.** Изменения ФЖЕЛ у больных БА после ингаляций ЭМД ФК БДП/ФОР и ФК ФП/САЛ

● **Table 3.** FVVL changes in patients with BA after inhalation of EMD-FC BDP/FOR and FC FP/SAL

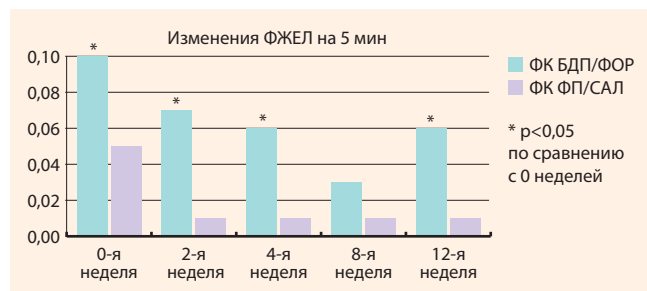
Всего, n = 244 ФЖЕЛ ¹ , л	0-я нед.			12-я нед.		
	³ ФК БДП/ФОР, n = 119	⁴ ФК ФП/САЛ, n = 125	p	ФК БДП/ФОР, n = 110	ФК ФП/САЛ, n = 113	p
Увеличение через 5 мин после ингаляций, М $\pm$ SD (95% ДИ) p	0,10 $\pm$ 0,17 (0,07, 0,13) <0,0001	0,05 $\pm$ 0,34 (-0,01, 0,11) 0,1070	0,2845	0,06 $\pm$ 0,17 (0,03, 0,09) 0,0005	0,01 $\pm$ 0,16 (-0,02, 0,04) 0,3615	0,2770
Увеличение через 30 мин после ингаляций, М $\pm$ SD (95% ДИ) p	0,12 $\pm$ 0,23 (0,08, 0,16) <0,0001	0,10 $\pm$ 0,43 (0,02, 0,18) 0,0114	0,3842	0,07 $\pm$ 0,17 (0,03, 0,10) 0,0001	0,04 $\pm$ 0,16 (0,01, 0,07) 0,0155	0,7193
Увеличение через 60 мин после ингаляций, М $\pm$ SD (95% ДИ) p	0,11 $\pm$ 0,28 (0,06, 0,16) <0,0001	0,09 $\pm$ 0,41 (0,02, 0,17) 0,0129	0,9801	0,07 $\pm$ 0,19 (0,04, 0,11) 0,0001	0,04 $\pm$ 0,17 (0,01, 0,07) 0,0164	0,4993

Примечание. ¹ ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. ² М $\pm$ SD (95% ДИ) – средняя величина $\pm$ стандартное отклонение (95% доверительный интервал).

³ ФК БДП/ФОР – ФК «беклометазон дипропионат/формотерол». ⁴ ФК ФП/САЛ – ФК «флутиказона пропионат/салметерол».

● **Рисунок 4.** Изменения ФЖЕЛ через 5 мин после ингаляций ФК БДП/ФОР и ФК ФП/САЛ в начале исследования, на 2, 4, 8 и 12-й нед. [15]

● **Figure 4.** FVL changes 5 min after inhalation of FC BDP/FOR and FC FP/SAL at the beginning of the study, at the 2, 4, 8 and 12 weeks. [15]



действия в улучшении ФЖЕЛ оказалось только в группе больных ЭМД ФК БДП/ФОР (рис. 4).

ЭМД ФК БДП/ФОР показала преимущество раннего эффекта улучшения ФЖЕЛ по сравнению с ФК ФП/САЛ и, следовательно, более быстрого снижения легочной гиперинфляции. ЭМД ФК БДП/ФОР является эффективной комбинацией ИКС/ДДБА для лечения больных БА. При более низкой дозе ИКС ЭМД ФК БДП/ФОР доказала свою эффективность и безопасность, как и ФК ФП/САЛ, в улучшении функции легких, $PS_{\text{выд}}$ и контроля астмы. Более ранний позитивный эффект в отношении ФЖЕЛ в ответ на ингаляции ЭМД ФК БДП/ФОР по сравнению с ФК ФП/САЛ может быть связан с эффектом бронходилатации малых дыхательных путей и более ранним эффектом уменьшения гиперинфляции легких или достижения дефляции.

ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг является высокоэффективным ЛС для базисной терапии БА. Доказано преимущество концепции MART по сравнению с традиционной терапией ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг и салбутамолом у больных БА. Благодаря ЭМД-фракции применение ФК БДП/ФОР обеспечивает ранний прирост ФЖЕЛ, способствует уменьшению гиперинфляции, что определяет ФК БДП/ФОР в качестве препарата выбора для больных БА со следующими фенотипами: БА и курение, БА и гиперинфляция, БА у лиц старшего возраста и длительностью заболевания > 10 лет.

Итак, на основании имеющихся доказательств выделяются фенотипы астмы (портрет больного) для приоритетного применения БДП/формотерола 100/6 мкг:

- БА у лиц старшего возраста и длительным анамнезом болезни.
- БА и курение.
- БА и ожирение.
- БА с признаками воздушной «ловушки» (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки).

Вниманию читателя мы представляем клиническое наблюдение неконтролируемой БА.

Клиническое наблюдение

Больная А. 58 лет наблюдается с диагнозом «БА» с 32-летнего возраста. Обратилась к пульмонологу с жалобами на ежедневный приступообразный кашель со скудной

мокротой, преимущественно в ранние утренние часы и ночью, приступы удушья на фоне кашля, чувство «свистящего дыхания» в горизонтальном положении. Отмечала высокую потребность в ингаляционных короткодействующих бронходилататорах (по 2 дозы до 5–6 р/сут). Из анамнеза известно, что у больной в молодом возрасте выявлялась сенсibilизация к антигенам кошачьей шерсти, были симптомы аллергического ринита при контакте с кошкой. Профессиональный маршрут: 10 лет работала маляром, в настоящее время – кладовщик на складе технических изделий. Индекс курящего человека (ИКЧ) – 15 пачек/лет. До 2–3 раз в течение года заболевает острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) с последующим продолжительным изнуряющим кашлем. Приступы удушья появились с 30-летнего возраста, через 2 года диагностирована БА, базисная терапия нерегулярная, использовала БДП курсами по 1–2 мес. два-три раза в год только при учащении симптомов астмы. С 2016 г. симптомы заболевания беспокоят больную ежедневно. С этого времени в качестве базисной терапии применялся БУД + ФОР 400 мкг + 12 мкг/доза дважды в сутки либо БУД/ФОР 320/9 мкг/доза дважды в сутки и ипратропия бромид/фенотерол 20/50 мкг/доза «по требованию» в качестве скоромоющего средства. На фоне лечения контроль БА у больной не достигнут, обострения возникали 3–4 раза в год, лечилась в условиях дневного стационара (системные кортикостероиды (СКС) в сочетании с ингаляционными небулизированными растворами короткодействующих бронхолитиков). Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ) 2-й стадии, ожирение 2-й степени (индекс массы тела (ИМТ) 38 кг/м²). При осмотре грудная клетка гиперстеническая, при аускультации над легочными полями при форсированном дыхании определяется везикулярное дыхание, рассеянные сухие хрипы по задне-боковым поверхностям грудной клетки с двух сторон, частота дыхания (ЧД) – 19/мин, тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 94/мин, артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт. ст., язык чистый, живот мягкий, безболезненный, отеков нет. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – в легких без очаговых и инфильтративных изменений, электрокардиография (ЭКГ) – синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка, общий анализ крови (ОАК): Нв 167 г/л, число лейкоцитов 5,8 × 10⁹/л, эозинофилы 2% (116 кл/мкл).

Основной диагноз «бронхиальная астма, аллергическая, тяжелое неконтролируемое течение (ступень IV), ДН – 0 степень. Аллергический ринит, ремиссия». Фоновые заболевания: ГБ 2-й стадии, ожирение 2-й степени, ИКЧ – 15 пачек/лет.

Лечение: ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг 2 дозы два раза в сутки и по «потребности» в режиме MART. Потребность в дополнительных ингаляциях составляла до 4 доз в сутки в течение 6–7 дней. Через 1 нед. самочувствие больной улучшилось, кашель стал беспокоить значительно реже, приступы удушья возникали только по утрам, что требовало одну-две дополнительные ингаляции препарата. Через 2 мес. наблюдалась дальнейшая положительная динамика симптомов астмы. Дополнительная потребность в ингаляциях

составляла ежедневно не более одной 1 дозы в сутки. Через 6 мес. больная отказалась от курения, самочувствие удовлетворительное, кашель редкий, приступы удушья повторялись не более 2 раз в неделю. ОФВ₁ через 6 мес. терапии достиг более 80% от должной величины. Объем базисной терапии ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг уменьшен до 1 дозы два раза в день, при этом дополнительная потребность ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг составляла одну дозу не более 2 раз в неделю. Показатели инструментального обследования, спирометрии и суточных доз ЭМД ФК БДП/ФОР больной А. даны в таблице 4.

Заключение. Больная А. старшего возраста с длительным анамнезом болезни, ожирением, курением и стойкой бронхиальной обструкцией страдала тяжелой неконтролируемой аллергической БА. Стандартная базисная терапия не привела к положительному результату. Лечение ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг в режиме MART позволило в течение 6 мес. добиться контролируемого течения БА на фоне нормализации показателей спирометрии (ОФВ₁ более 80% от должной величины) и снижения объема базисной терапии до ступени III.

Таким образом, в решении сложных проблем по достижению контроля БА может помочь применение ЭМД ФК БДП/ФОР в качестве альтернативы другим ИКС/ДДБА для пациентов с определенными фенотипами БА.

● **Таблица 4.** Показатели инструментального обследования, спирометрии и суточных доз ЭМД ФК БДП/ФОР больной А.

● **Table 4.** Indicators of instrumental examination, spirometry and daily doses of FMD FC BDP/FOR in patient A.

	10.05.2018	04.07.2018 через 2 мес.	08.11.2018 через 6 мес.
¹ ЧД/мин	19	16	16
² mMRC, баллы	2	1	0
³ АСТ, баллы	10	20	23
⁴ SpO ₂ , %	96	99	99
⁵ ФЖЕЛ, л (%)	2,32 (81)	2,60 (91)	2,65 (93)
ФЖЕЛ, л (%), бронходилатационная проба	2,40 (84)	2,72 (95)	2,75 (96)
⁶ ОФВ ₁ , л (%)	1,67 (69)	1,90 (77)	2,02 (82)
ОФВ ₁ , л (%), бронходилатационная проба	1,82 (75)	2,03 (84)	2,13 (88)
Результат бронходилатационной пробы, мл (%)	+ 150 мл (+9,0)	+ 130 мл (+11,0)	+ 110 мл (+5,4)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,76	0,75	0,77
⁷ ЭМД ФК БДП/ФОР 100/6 мкг, число доз в сутки, всего	8 доз, а именно: 2 дозы два раза/сут + 4 дозы «по требованию» ежедневно в течение 6–7 дней	5, а именно: 2 дозы два раза/сут + 1 доза «по требованию» ежедневно	3, а именно: 1 доза два раза/сут + 1 доза «по требованию» 2 раза в неделю

Примечание. ¹ ЧД – частота дыхания. ² mMRC – modified Medical Research Council. ³ АСТ – Asthma Control Test. ⁴ SpO₂ – насыщение гемоглобина O₂ в артериальной крови методом пульсоксиметрии. ⁵ ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. ⁶ ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. ⁷ ЭМД ФК БДП/ФОР – экстремалкодисперсная ФК беклометазона дипропионата/формотерола.

Приведенные в статье клинические примеры являются ярким подтверждением целесообразности применения ЭМД ФК БДП/ФОР в качестве средства базисной терапии для больных БА с фенотипами, наиболее трудными для достижения контроля.



Поступила/Received 29.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018. [Электронный ресурс] Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPI Prim Care Respir. Med* 2014;24:14009.
- Buhl R., Kuna P., Peters M.J. et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomized, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir. Res.* 2012. doi.org/10.1186/1465-9921-13-59.
- Suissa S., Ernst P., Boivin J.F. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;149:604-610.
- Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:332-336.
- Kuna P., Peters M.J., Manjra A.I. et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int. J. Clin. Pract.* 2007;61(5):725-736.
- Anderson W.J., Zajda E., Lipworth B.J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012;109:185-189.
- Fabbri L.M., Nicolini G., Olivieri D., Papi A. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opinion Pharmacotherapy.* 2008;9(3):479-490.
- Papi A., Paggiaro P., Nicolini G. et al. ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs. fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy.* 2007;62(10):1182-1188.
- Foster Summary of Product Characteristics. Chiesi Pharmaceuticals S.p.A.
- Jonkers R.E., Bantje T.A., Aalbers R. Onset of relief of dyspnoea with budesonide/formoterol or salbutamol following methacholine-induced severe bronchoconstriction in adults with asthma: a double-blind, placebo-controlled study. *Respir. Res.* 2006;7: 141. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-141>.
- Morjaria J.B., Rigby A.S., Morice A.H. Asthma phenotypes: do cough and wheeze predict exacerbations in persistent asthma? *Eur. Respir. J.* 2017;50:1701366. <https://doi.org/10.1183/13993003.01366-2017>.
- Papi A., James W., Corrigan C. et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomized, double-blind clinical trial. *The Lancet Respir. Medicine.* 2013;1:23-31.
- Marth K., Spinola M., Kisiel J. et al. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Theor. Adv. Respir. Dis.* 2016;10(3):200-210.
- Hsieh M.J., Lin Y.-C., Lai R.-S. et al. Comparative efficacy and tolerability of beclomethasone/formoterol and fluticasone/salmeterol fixed combination in Taiwanese asthmatic patients. *J. Formosan Med. Association.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.12.005>.

Эффективность комплексного медикаментозного лечения ПАЦИЕНТОВ С НАЗАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ И РИНОРЕЕЙ

В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, Л.А. ТОПОРКОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Свистушкин Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Топоркова Лина Алексеевна – аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(499) 248-79-22; e-mail: linatoporkova94@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье описывается этиология, элементы патогенеза и клиническая картина основных видов хронического ринита. Сделан акцент на таких формах, как вазомоторный и атрофический ринит, на их диагностике и вариантах консервативного лечения. В качестве комплексной терапии данных форм ринита рассматривается гомеопатическая терапия: применение Туи-ГФ (масло туи) и Мази Флеминга® при проблеме назальной обструкции и ринореи. Приводятся результаты исследования эффективности Мази Флеминга® для консервативного лечения вазомоторного ринита. Приведен опыт применения Туи-ГФ в лекарственной форме «масло туи (*Thuja occidentalis* D1)» в лечении пациентов с симптомами назальной обструкции и ринореи, при явлениях атрофического ринита.

Ключевые слова: назальная обструкция, вазомоторный ринит, масло туи, Мазь Флеминга®, туя западная, *Thuja occidentalis* D1

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Топоркова Л.А. Эффективность комплексного медикаментозного лечения пациентов с назальной обструкцией и ринореей. *Медицинский совет*. 2019; 6: 58-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-58-62>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The efficacy of combination drug therapy OF PATIENTS WITH NASAL OBSTRUCTION AND RHINORRHOEA

Valery M. SVISTUSHKIN, Galina N. NIKIFOROVA, Lina A. TOPORKOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Svistushkin Valery Mikhailovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Ear, Nose and Throat Diseases Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

Nikiforova Galina Nikolaevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Ear, Nose and Throat Diseases Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Toporkova Lina Alekseevna – a postgraduate student of Chair of Ear, Nose and Throat Diseases Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-79-22; e-mail: linatoporkova94@gmail.com

ABSTRACT

The article describes the etiology, elements of pathogenesis and clinic of the main types of chronic rhinitis. The emphasis is made on such forms as vasomotor and atrophic rhinitis, diagnosis and options for conservative treatment. As a comprehensive treatment of these forms of rhinitis is considered a homeopathy: the use of Thuja oil (*Thuja occidentalis*) and «Fleming ointments» with the problem of nasal obstruction and rinorea. The results of the study of the effectiveness of Fleming ointment for conservative treatment of vasomotor rhinitis are presented. The experience of the use of Thuja oil in the treatment of patients with symptoms of nasal obstruction and rhinorrhea, with the phenomena of atrophic rhinitis.

Keywords: nasal obstruction, vasomotor rhinitis, «Thuja oil», «Fleming ointment», *Thuja occidentalis*, *Thuja occidentalis* D1

For citing: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Toporkova L.A. The efficacy of combination drug therapy of patients with nasal obstruction and rhinorrhoea. *Meditinsky Sovet*. 2019; 6: 58-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-58-62>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Слизистая оболочка полости носа является первым физиологическим барьером и фильтром организма человека. Выполняя защитную от различных поллютантов функцию, полость носа отвечает развитием местных воспалительных изменений, которые могут быть началом ряда заболеваний респираторного тракта. В структуре патологии верхних отделов дыхательных путей воспалительные процессы в полости носа – риниты – занимают одну из лидирующих позиций. Ринит определяется как заболевание слизистой оболочки полости носа, сопровождающееся ежедневно в течение часа и более хотя бы двумя из следующих симптомов: заложенностью носа, назальными выделениями, чиханием и щекотанием в носу (Международный консенсус, 1993 г.). Традиционно в зависимости от продолжительности процесса и наличия патоморфологических изменений различают острые и хронические риниты [1–6].

Острые риниты в подавляющем большинстве случаев обусловлены воздействием инфекционных агентов вирусной, бактериальной или – реже – грибковой природы. Хронический ринит в ряде случаев является следствием не до конца разрешившегося острого процесса в слизистой оболочке полости носа. Предрасполагающими факторами к развитию хронического ринита служат нарушение трофики и иннервации тканей, аллергия, метаболические заболевания, анатомические особенности архитектоники полости носа, патология носоглотки, длительное воздействие физических или химических повреждающих факторов на слизистую оболочку полости носа, использование пациентом ряда системных и топических лекарственных средств и некоторые другие моменты [1–6].

В настоящее время не существует консенсуса по поводу классификации форм хронического ринита. В российской оториноларингологии ранее наиболее часто использовалась классификация Л.Б. Дайняк (1987), после небольшой модификации Солдатовым И.Б. (1990) она представлялась удобной для использования в клинической практике и хорошо коррелировала с МКБ-10 [4, 5]. В соответствии с данной классификацией различают следующие формы хронического воспаления в полости носа: катаральный ринит, гипертрофический (ограниченный и диффузный) ринит, атрофический (простой – ограниченный и диффузный) ринит, зловонный насморк (озена), вазомоторный (аллергический и нейровегетативный) ринит. На современном этапе отечественные оториноларингологи дополняют используемую классификацию на основе дифференцированного подхода к пациентам с уточнением причины и конкретных проявлений хронического ринита. В мире широко применяется так называемая международная классификация хронических ринитов. Согласно вышеуказанной систематике, в зависимости от этиологии различают инфекционный и неинфекционный хронический ринит, по характеру патоморфологических изменений – катаральный, продуктивный (гипертрофический диффузный и ограниченный), атрофический (неспецифический и специфический) ринит. Течение хронического воспаления в полости носа может быть постоянным, рецидивирующим и латентным. Среди хрониче-

ских инфекционных ринитов выделяют вирусные, специфические и неспецифические бактериальные и грибковые риниты, неинфекционных – аллергические процессы, риноневрозы, ринопатии, профессиональные и токсические риниты, риниты при системных заболеваниях, идиопатические и психогенные процессы и некоторые другие нозологические формы [1–3, 6]. Как видно из определения, практически для всех форм ринита объединяющими являются два симптома – назальная обструкция и ринорея различного характера. Клиническими проявлениями воспалительного процесса в полости носа также могут быть стекание слизи по задней стенке глотки, снижение обоняния, гнусавость, образование корок в полости носа, приступы чиханья, общие симптомы.

Как правило, диагностика острого ринита не вызывает сложностей, определенной проблемой для врачей является уточнение формы хронического ринита, что важно для определения тактики ведения больного. Помимо обычного сбора жалоб и анамнеза, у пациентов с хроническим воспалительным процессом в полости носа могут применяться специальные опросники, такие как, например, Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE). В данном опроснике больному предлагается ответить на вопрос «как часто за последний месяц наблюдались следующие симптомы: заложенность носа, назальная обструкция, ощущение блокировки носовых ходов, проблемы со сном, невозможность получения достаточного количества воздуха через нос во время физической нагрузки?». На каждый вопрос необходимо дать ответ в баллах от 0 (отсутствие данной проблемы) до 4 (частая проблема). Результат оценивается как отрицательный (отсутствие назальной обструкции), если сумма баллов не превышает 4 [7]. С диагностической целью всем пациентам с ринитом проводится стандартный осмотр ЛОР-органов, эндоскопия полости носа и носоглотки. Врач оценивает состояние слизистой оболочки полости носа и носоглотки, наличие и характер отделяемого, а также возможные нарушения архитектоники полости носа и сопутствующие регионарные патологические процессы. Важным для уточнения формы хронического ринита являются результаты пробы с адреналином – сокращение объема носовых раковин после местного использования адреномиметика свидетельствует об отсутствии гипертрофии последних – и цитологического исследования назального секрета. Иногда необходимо прибегнуть к методам объективной диагностики назальной обструкции – передней активной риноманометрии (ПАРМ) и акустической ринометрии (АР). ПАРМ представляет собой исследование, которое определяет степень проходимости воздушного потока через полость носа во время вдоха и выдоха, используя манометры, определяющие давление воздуха в полости носа и в носоглотке. Акустическая ринометрия – исследование площади поперечного сечения полости носа при помощи ультразвука – выполняется с целью определения уровня и степени назальной обструкции [5].

Лучевые методы диагностики – золотой стандарт компьютерной томографии – могут применяться для детального уточнения причин назальной обструкции, когда тре-

буется более полная визуализация анатомических структур полости носа, определение патологических изменений в околоносовых пазухах и в носоглотке, при искривлении перегородки носа в задних отделах, а также при гипертрофии задних концов нижних носовых раковин.

Среди методов лечения заболеваний, сопровождающихся назальной обструкцией и ринореей, выделяют консервативные и хирургические. В данной статье будут рассмотрены варианты консервативного лечения.

В терапии хронического негипертрофического ринита с нарушением дыхания наиболее эффективными являются топические средства, а именно интраназальные глюкокортикостероиды (мометазон, флутиказон, беклометазон). Данные препараты хорошо зарекомендовали себя в борьбе с отеком слизистой оболочки полости носа и повышенной секретолитической активностью. Если ведущим симптомом являются обильные выделения из носа, то возможно местное назначение антихолинергических препаратов, таких как ипратропия бромид [1, 2, 8]. Достаточно часто таким пациентам назначаются препараты коллоидного серебра, натуропатические лекарственные средства, при положительном аллергическом анамнезе – топические антигистаминные препараты. Ранее врачи широко использовали введение в область носовых раковин глюкокортикостероидов. Последние десятилетия по ряду причин большинством оториноларингологов нашей страны этот метод не рекомендован к применению. Достаточно широко в поликлиниках в лечении больных с симптомами ринита используются физические факторы воздействия в полости носа, в т. ч. лазеротерапия [1–3, 5, 7].

В связи с ограниченностью вариантов медикаментозной коррекции хронических воспалительных процессов в полости носа ведется поиск новых возможностей влияния на устранение симптомов ринита. В этом аспекте определенный интерес представляет местное использование гомеопатических препаратов. Гомеопатия (от *греч.* ὅμοιος – «подобный» и πάθος – «болезнь») – лечение по методу Ганемана, базируется на принципе «подобное лечится подобным»; первое сообщение о новом методе появилось в 1796 г. Для лечения пациентов применяют эффект действия малых доз, получаемых из гомеопатической фармацевтической субстанции при помощи процесса потенцирования в соответствии с гомеопатической производственной практикой. Обычно используют степень потенцирования: 1 часть активного компонента плюс 9 частей растворителя – это десятичное разведение, обозначают как «D». Клиническая гомеопатия использует зарегистрированные лекарственные средства в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденной Минздравом Российской Федерации.

Одним из препаратов, эффективно используемых в клинической практике с прошлого века для лечения вазомоторного ринита, является Мазь Флеминга® (производитель и держатель регистрационного удостоверения «Общество с ограниченной ответственностью «Гомеопатическая фармация», ООО «Гомеофарм»). Российское

предприятие по производству гомеопатических лекарственных средств было создано в 1998 г. на базе трех старейших гомеопатических аптек Санкт-Петербурга.

В состав уникальной мази входят следующие компоненты:

1. Календула (*Calendula officinalis* D1) – оказывает противовоспалительное и антисептическое действие.
2. Гамamelис (*Hamamelis virginiana* D1) – оказывает гемостатическое и сосудосуживающее действие.
3. Эскулюс (*Aesculus hippocastanum* D1) – снижает секретолитическую активность, оказывает антиэкссудативное действие.
4. Ментол (*Mentholum*) – облегчает заложенность носа благодаря рефлекторному влиянию на слизистую оболочку, обеспечивает ощущение холода в носу.
5. Цинка оксид (*Zinci oxydum*) – вяжущее средство, оказывает подсушивающим действием, антибактериальной и противовоспалительной активностью.

Следует отметить, что активные компоненты в составе препарата применены в низком гомеопатическом разведении D1, при получении гомеопатических препаратов в различных лекарственных формах в их состав не включают стабилизаторы и антиоксиданты. Исходя из вышеизложенного, все активные составляющие Мази Флеминга® дополняют друг друга, оказывая комплексное действие, способствуют устранению воспаления, оказывают антисептическое действие, ускоряют заживление дефектов слизистой оболочки. Ментол в составе препарата обеспечивает ощущение прохлады и подсушивает участки слизистой или кожи. Благодаря такому набору фармакологических свойств, мазь заметно ослабляет симптомы, сопутствующие риниту или дерматиту. Действенность средств при разных видах заболеваний подтверждена многолетним опытом применения его активных компонентов.

При вазомоторном рините рекомендуется закладывать турунды, пропитанные Мазью Флеминга®, в полость носа на 5–7 минут 2–3 раза в день. Курс лечения составляет от 7 до 10 дней. Противопоказанием к использованию данного лекарственного средства является только индивидуальная непереносимость его компонентов [9, 10].

В 2017 г. в Санкт-Петербурге было проведено исследование, которое продемонстрировало высокую эффективность применения Мази Флеминга® при лечении больных вазомоторным ринитом. В исследовании приняли участие 30 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет (15 мужчин и 15 женщин) с установленным диагнозом «вазомоторный ринит». Всем больным был проведен курс лечения от 7 до 10 дней – турунды, пропитанные препаратом, вводили в полость носа на 3–5 минут 2–3 раза в день. Эффективность лечения оценивалась по следующим показателям при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ): степени заложенности носа, выделениям из носа, наличию чиханья, зуда в носу, интенсивности головных болей, нарушению обоняния, степени нарушения качества жизни, выраженности дискомфорта в горле и кашля. Также проводилась визуальная оценка результатов лечения – передняя риноскопия. Результаты исследования показали, что у всех пациентов с вазомоторным

ринитом была отмечена положительная динамика объективных и субъективных показателей. Так, к примеру, в начале лечения средний балл ВАШ по позиции «нарушение носового дыхания» составлял 8,93, к концу лечения он снизился до 2,43. Интенсивность ринореи, по данным ВАШ, уменьшилась с 5,13 до 1,97, т. е. более чем в два раза. Что касается данных риноскопии, которые также оценивались в баллах от 1 до 10, была выявлена положительная динамика по выраженности отека слизистой оболочки (3,15 на момент начала и 1,24 в конце курса лечения). Необходимо отметить, что за все время применения Мази Флеминга® не было отмечено нежелательных явлений, несовместимости с другими лекарствами, которые применялись пациентами. Все пациенты отметили хорошую переносимость препарата. Можно резюмировать, что применение Мази Флеминга® в лечении больных вазомоторным ринитом, в т. ч. в составе комплексной терапии, является эффективным и безопасным [10].

Определенную сложность для врачей представляет лечение больных атрофическим ринитом, целью медикаментозного воздействия в этом случае является увлажнение слизистой оболочки и своевременный туалет полости носа. Деликатное удаление корок из носовых ходов является крайне важным, т. к. именно они причиняют пациентам наибольший дискомфорт. Перед удалением корки необходимо размягчить, с этой целью в полость носа можно установить турунды, пропитанные стерильным маслом, к примеру маслом персика. В ряде случаев

больные атрофическим ринитом используют орошение полости носа изотоническими препаратами морской воды или физиологическим раствором 0,9% [1–6].

В лечении больных атрофическим ринитом также может применяться назальное лекарственное средство Туя-ГФ производства ООО «Гомеофарм». Препарат выпускается в виде масла в упаковке с крышкой-пипеткой, что избавляет пациента от проблем хранения многоразовых пипеток. Активным компонентом препарата является туя западная D1 (*Thuja occidentalis* D1), вспомогательным – вазелиновое масло. В гомеопатической медицине *Thuja occidentalis* используется в форме матричной настойки и ее разведений. Фармакологическое действие туи обусловлено не только эфирным маслом, содержащимся в ее побегах, но и биологически активными веществами (БАВ). Фармакодинамические свойства *Thuja occidentalis* главным образом связаны с входящими в состав туи эфирными маслами, в особенности туйоном.

Туя западная (семейство кипарисовых) известна как в народной медицине, так и в традиционной благодаря своим свойствам: противовоспалительному, ранозаживляющему, противовирусному и иммуностимулирующему.

Активный компонент *Thuja occidentalis* D1 препарата Туя-ГФ и гомеопатические настойки Мази Флеминга® используются в разведении D1, которые обеспечивают положительное влияние на слизистую оболочку полости носа. Вазелиновое масло как формообразующее вещество оказывает увлажняющий, смягчающий эффекты [11, 12].

МАЗЬ ФЛЕМИНГА®

5 активных компонентов при рините¹

- ✓ Останавливает обильные выделения (ринорею).
- ✓ Снимает отек и заложенность.
- ✓ Не имеет возрастных ограничений².
- ✓ Способствует прекращению зуда и восстанавливает обоняние.

1) Активные компоненты: Календула, Гаммелис, Эскулюс, Ментол, Цинка оксид.
2) Инструкция по применению.

Уникальное лекарственное средство.
Патент РФ №2253471 Регистрационный номер: Р N000727/01 от 30.07.2007

Сайт препарата: www.fleminga.ru



Для каждой семейной аптечки

Информация о лекарственном препарате для специалистов.

ТУЯ-ГФ

Масло от насморка

С удобной крышкой-пипеткой!



Сила хвой при хроническом рините

Регистрационный номер: Р N000721/01
Сайт препарата: www.maslotui.ru



Разработано и произведено в России.

РЕКЛАМА

Высокая безопасность и эффективность масла Туя-ГФ подтверждена многолетней практикой. За несколько десятков лет средство из туи западной заслужило доверие пациентов. Специалисты отмечают благоприятное действие Туи-ГФ не только при ринитах, но и в составе комплексной терапии других отоларингологических заболеваний: средних отитов, риносинуситов, аденоидитов и др. Одним из достоинств Туи-ГФ является возможность их сочетания с другими препаратами и лечебными мероприятиями. Такой интегрированный подход способен повысить эффективность лечения и помочь пациенту.

С 2000 г. накоплен опыт применения препарата Туя-ГФ в ринологической практике. В Гомеопатической поликлинике №82 Санкт-Петербурга были обобщены данные из 356 историй болезней пациентов в возрасте от 15 до 55 лет, наблюдавшихся с 1998–1999 гг. [14]. Из 356 пациентов у 127 был диагностирован хронический атрофический ринит, у 102 – острый ринит, у 127 – небольшие полипозные изменения в полости носа. Всем пациентам назначалось лекарственное средство Туя-ГФ, масло вводилось в необходимом количестве по 3–5 капель в левую и правую половину носа 3–4 раза в день.

В группе пациентов с атрофическим ринитом основными жалобами являлись ощущение сухости в носу и затруднение отделения секрета из полости носа. Лечебный эффект расценивался как «хороший», если удалось быстро и стойко купировать вышеуказанные симптомы, «удовлетворительный» – если купирование симптомов происходит медленнее, но эффект лечения стойкий, и «плохой лечебный эффект» – симптомы заболевания несколько уменьшились, но требуется дополнитель-

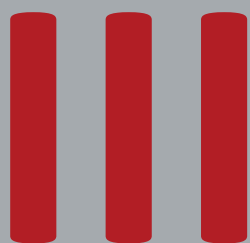
ная терапия. У пациентов с атрофическим ринитом эффективность лечения составила 78,7%. В группе пациентов с острым ринитом оценивалась эффективность препарата Туя-ГФ в отношении купирования слизистогнойных выделений из носа. У 78 пациентов из 102 (76,4%) был отмечен «хороший» лечебный эффект, у 20 – «удовлетворительный» лечебный эффект. У 4 пациентов лечебный эффект от применения Туи-ГФ расценивался как «плохой», потребовалась дополнительная терапия. Пациенты третьей группы, с полипозным риносинуситом, предъявляли жалобы на небольшое затруднение носового дыхания. Эффективность препарата в данной группе составила 66,9%, т. е. у 85 пациентов из 127 наступил «хороший» лечебный эффект. У 30 – лечебный эффект расценивался как «удовлетворительный» и у 12 – как «плохой». Ни в одной группе пациентов при применении препарата Туя-ГФ не было зафиксировано побочных эффектов. Согласно инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения, масло Туя-ГФ может быть рекомендовано больным с назальной обструкцией, затруднением отхождения секрета из полости носа, ринореей слизисто-гнойного характера для топического применения [11, 12].

Таким образом, Мазь Флеминга® и Туя-ГФ являются эффективными и безопасными гомеопатическими препаратами в терапии больных хроническим ринитом, оказывают положительное действие в отношении купирования ринореи и назальной обструкции, а также отличаются хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов. Эти препараты могут применяться в моно- и комплексной терапии больных с некоторыми формами ринита. 

Поступила/Received 25.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дайхес Н.А. Оториноларингология: Материалы к клиническим лекциям. Руководство в 5 томах. Том 1. М.: МИА, 2010. 352 с. [Daykhes N.A. Otolaryngology: Materials for clinical lectures. Guidance in 5 volumes. Volume 1. М.: МИА, 2010. 352 p.] (In Russ).
2. Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2016. 1024 с. [Palchun V.T. Otolaryngology. National leadership. М.: GEOTAR-Media, 2016. 1024 p.] (In Russ).
3. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 616 с. [Palchun V.T., Kryukov A.I. Otolaryngology. A guide for physicians. М.: Medicine, 2001. 616 p.] (In Russ).
4. Дайняк Л.Б. Классификация воспалительных заболеваний полости носа. Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1987;3:1–3. [Dainyak L.B. Classification of inflammatory diseases of the nasal cavity. Zhurnal Ushnykh, Nosovykh i Gorlovykh Bolezney. 1987;3:1–3.] (In Russ).
5. Руководство по оториноларингологии. Под ред. И.Б. Солдатова. М.: Медицина, 1997. 624 с. [Guidance on otorhinolaryngology. Under the editorship of I.B. Soldatov. М.: Medicine, 1997. 624 p.] (In Russ).
6. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Руководство по ринологии. Вильнюс: ООО издательство «Литерра», 2011. 959 с. [Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Guide to rhinology. Vilnius: Litera Publishing House LLC, 2011. 959 p.] (In Russ).
7. Stewart M.G., Witsell D.L., Smith T.L., et al. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 2004;130(2):57–63.
8. Нечипоренко А.С., Гарюк О.Г., Чмовз В.В. Критерий идентификации фаз носового дыхательного цикла. Вестник национального технического университета. Харьковский политехнический институт. 2013;992(19): 106–112. [Nechiporenko A.S., Gariuk O.G., Chmovzh V.V. Criterion for identifying the nasal breathing cycle phases. Vestnik Natsionalnogo Tekhnicheskogo Universiteta. Kharkovskiy Politekhnicheskiy Institut. 2013;992(19):106–112.] (In Russ).
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Мазь Флеминга®. Регистрационный номер Р N000727/01 от 30.07.2007. [Patient Information Leaflet for Fleming® ointment. Registration number Р N000727/01 of 07/30/2007.] (In Russ).
10. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Мазь Флеминга в терапии острых и хронических вазомоторных ринитов. Российская оториноларингология. 2017; 4(89): 136–144. [Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Fleming Ointment in the treatment of acute and chronic vasomotor rhinitis. Rossiyskaya Otorinolaringologiya. 2017;4(89):136–144.] (In Russ).
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Туя-ГФ®. Регистрационный номер Р N000721/01. [Patient Information Leaflet for Thuja-GF®. Registration number Р N000721/01.] (In Russ).
12. Опыт применения гомеопатического масла Туя-ГФ в лечении пациентов гомеопатической поликлиники №82. ГУЗ Комитета по здравоохранению мэрии г. Санкт-Петербурга. Гомеопатическая поликлиника №82. СПб., 2000. [Experience of using Thuja-GF homeopathic oil in treating patients of homeopathic polyclinic No. 82. State Healthcare Institution Committee on Healthcare of the City Hall of St. Petersburg. Homeopathic Clinic No.82. Spb., 2000.] (In Russ).



Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

28–29 мая 2019 года

Москва, Здание Правительства Москвы
(Новый Арбат, дом 36)

- обзорные лекции ведущих специалистов
- клинические разборы
- мастер-классы
- встречи с экспертами
- дебаты pro и contra
- клинические исследования и регистры
- конкурс на лучшую научную работу
- конкурс на лучший клинический случай
- непрерывное медицинское образование
- ассамблея молодых терапевтов
- секция электронных постеров

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

Новые возможности симптоматической терапии аллергического ринита

С.В. РЯЗАНЦЕВ¹, А.А. КРИВОПАЛОВ¹, С.А. РЕБРОВА², Л.И. КРИВОПАЛОВА²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² АНО «Поликлиника Петербургского метрополитена»: 198216, Россия, Санкт-Петербург, Трамвайный проспект, д. 22, стр. 2

Информация об авторах:

Рязанцев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кривоपालов Александр Александрович – д.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7(812) 676-00-76;

e-mail: krivopalov@list.ru

Реброва Светлана Александровна – врач-аллерголог АНО «Поликлиника Петербургского метрополитена»

Кривопалова Людмила Ивановна – врач-аллерголог АНО «Поликлиника Петербургского метрополитена»

РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит – одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, являющихся причиной снижения качества жизни. Распространенность аллергического ринита в Российской Федерации и мире существенно возросла в настоящее время. Основной фармакологической группой в терапии аллергического ринита являются антигистаминные препараты 2-го поколения, обладающие высоким сродством к H₁-рецепторам. В статье представлен обзор нового представителя вышеуказанной группы лекарственных средств – препарата биластин (Никсар®).

Ключевые слова: аллергический ринит, риноконъюнктивит, антигистаминные препараты 2-го поколения, биластин

Для цитирования: Рязанцев С.В., Кривоपालов А.А., Реброва С.А., Кривопалова Л.И. Новые возможности симптоматической терапии аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2019; 6: 64-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-64-67>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New possibilities FOR SYMPTOMATIC TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

Sergey V. RYAZANTSEV¹, Alexander A. KRIVOPALOV¹, Svetlana A. REBROVA², Lyudmila I. KRIVOPALOVA²

¹ Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 190013, Russia, Saint-Petersburg, 9 Bronnitskaya Street

² ANO «Polyclinic of St. Petersburg Metro»: 198216, Russia, St. Petersburg, Tramway Avenue, v. 22, p. 2

Author credentials:

Ryazantsev Sergey Valentinovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Scientific Coordination of the Federal State Budgetary Institution «St. Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Krivopalov Alexander Alexandrovich – PhD, Senior Researcher of the Federal State Budgetary Institution «St. Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

tel.: +7(812) 676-00-76;

e-mail: krivopalov@list.ru

Rebrova Svetlana Alexandrovna – allergologist at the St. Petersburg Metro Polyclinic
Krivopalova Lyudmila Ivanovna – allergologist at the St. Petersburg Metro Polyclinic

ABSTRACT

Allergic rhinitis is one of the most common human diseases and causes a deterioration of the quality of life. The prevalence of allergic rhinitis in the Russian Federation and in the world has increased significantly. The main pharmacological group in the treatment of allergic rhinitis is the 2nd generation antihistamines with high affinity for H₁-receptors. The article presents an overview of the new representative of the abovementioned group of drugs - the drug bilastine (Nixar®).

Keywords: allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, 2nd generation antihistamines, bilastine

For citing: Ryazantsev S.V., Krivopalov A.A., Rebrova S.A., Krivopalova L.I. New possibilities for symptomatic treatment of allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 64-67. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-64-67>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Аллергический ринит (АР) – одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызываемая воздействием аллергенов на слизистую оболочку полости носа. Важность проблемы обусловлена тем, что АР вызывает серьезные ограничения в физических, психологических и социальных аспектах и является причиной существенного снижения качества жизни. АР является причиной развития других заболеваний дыхательных путей и уха: острого и хронического гнойного среднего отита, риносинусита. АР является одним из факторов риска развития бронхиальной астмы. Клинические симптомы аллергического ринита выявляются у 88,0% больных бронхиальной астмой [1–4].

Эпидемиологии АР всегда уделялось достаточное внимание, о чем свидетельствует большое число отечественных и зарубежных научных публикаций. По последним данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, средняя заболеваемость АР в стране среди взрослого населения составляет 47,5–49,9 чел./100 000. Наиболее высокая заболеваемость взрослых зарегистрирована в Южном и Северо-Кавказском Федеральных округах: 209–235 чел./100 000 в Республике Северная Осетия; 230–235 чел./100 000 в Республике Адыгея; 273–299 чел./100 000 в Чеченской Республике. Заболеваемость детей АР в Российской Федерации существенно превышает показатели по взрослому населению. Средние цифры по России составляют 1420–1462 случаев заболевания на 100 000 детского населения. Заболеваемость в Москве составляет 2423,9–3202,5 случаев на 100 000 детей. Наиболее высокая заболеваемость детского населения зарегистрирована в Северо-Кавказском Федеральном округе: 5773,2–6921,9 случаев на 100 000 детского населения. В целом эпидемиологические исследования, проведенные в Российской Федерации и во многих странах, позволяют констатировать существенный рост заболеваемости АР в настоящее время. В среднем АР страдает от 10,0% до 25,0% населения, а ряде стран до 30,0% [5–6].

Основными этиологическими факторами АР являются аллергены, которые содержатся во вдыхаемом воздухе. Можно выделить следующие основные группы аллергенов: аэроаллергены внешней среды (пыльца растений), аэроаллергены жилищ (клещи домашней пыли, животных, насекомых, домашних растений, плесени), профессиональные аллергены [1–4].

Патогенез АР изучен достаточно подробно. Аллергены, попадая на поверхность респираторного эпителия, соединяются с двумя молекулами аллерген-специфического IgE, фиксируются на мембране тучных клеток, запуская процесс их активации. Конечной фазой активации тучных клеток является дегрануляция, т.е. выделение в межклеточное пространство медиаторов воспаления, основным из которых является гистамин. Гистамин участвует в сложном бинаправленном взаимодействии между цитокинами и воспалительными клетками или их предшественниками, способствует миграции клеток в область воспаления, стимулирует лимфоцитарную активность, регулирует работу эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток и непосред-

ственно участвует в генерации основных аллергических симптомов, таких как насморк, чиханье, заложенность носа, кожный зуд, крапивница. Он является ключевым медиатором при всех клинических симптомах аллергии, активизирующим клеточные поверхностные специфические рецепторы. Именно гистамин отвечает за развитие всех основных симптомов аллергического ринита: жжение, чихание, выделения из носа, затруднение носового дыхания. В настоящее время известно 4 типа гистаминовых рецепторов, но действие гистамина на слизистую оболочку полости носа преимущественно обусловлено его контактом с рецепторами первого типа (H_1) [1–3, 7–10].

Клинические проявления конъюнктивита часто сопутствуют АР ввиду общности механизмов патогенеза. После попадания аллергена на конъюнктиву сенсibilизированного человека отмечается развитие симптомов, обусловленных влиянием гистамина: жжение, раздражение в глазах, слезотечение. Следует учитывать, что появление глазных симптомов при АР может быть вызвано не только непосредственной IgE-зависимой реакцией на аллерген, но и назоконъюнктивальным рефлексом. Именно этим возможно объяснить тот факт, что глазные симптомы нередко быстро регрессируют при назначении только топических интраназальных препаратов.

В фармакотерапии АР используются несколько основных групп лекарственных препаратов, место которых в лечении определено согласно их механизму действия на ключевые звенья патогенеза или симптомы заболевания: антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны), сосудосуживающие препараты, антихолинергические препараты, антилейкотриеновые препараты, моноклональные анти-IgE-антитела. Однако ввиду того что именно тканевые эффекты гистамина приводят к развитию симптомов АР, использование антагонистов H_1 -рецепторов является основой его медикаментозной терапии [1–3, 7–10].

Антигистаминовые препараты 2-го поколения имеют высокое сродство к H_1 -рецепторам, вследствие чего обладают быстрым началом действия, эффективно влияя на симптомы ринита, на глазные симптомы. Они обладают продолжительным фармакологическим эффектом, что делает возможным однократный прием в течение суток. Ввиду низкого проникновения через гематоэнцефалический барьер в рекомендуемых дозах антигистаминовые препараты 2-го поколения обладают незначительным седативным эффектом [1–3, 7–10].

Новейшим представителем этой группы лекарственных средств является биластин (Нискар®) – антигистаминный препарат второго поколения, недавно появившийся на рынке, был разработан для лечения аллергического ринита, риноконъюнктивита и крапивницы. Нискар® (биластин) обладает высоким сродством к H_1 -гистаминовым рецепторам, оказывает быстрый и пролонгированный эффект. Он не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не претерпевает значительного метаболизма в организме человека, что обуславливает очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также не требует коррекции дозы при почечной недостаточности.

● **Таблица.** Процент связывания (среднее) с H_1 -рецепторами в головном мозге после перорального приема антигистаминных препаратов по данным ПЭТ [16]

● **Table.** Percentage of binding (mean) to H_1 receptors in the brain after oral antihistamines according to PET data [16].

	Доза (мг)	Среднее значение связывания с H_1 -рецепторами по данным ПЭТ (%)
Биластин	20	-3,92
Фексофенадин	120	-0,1
Эбастин	10	9,9–14,4
Терфенадин	60	12,1–17,2
Азеластин	1	20,3
Цетиризин	20	26,0
d-Хлорфенирамин	1	40,4
Гидроксизин	25	53,95
d-Хлорфенирамин	2	60,4–76,8
d-Хлорфенирамин	5	85,5

ПЭТ – позитронная эмиссионная томография.

сти. Так как Никсар® (биластин) не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизмененном виде, то при печеночной недостаточности повышение его системной биодоступности выше безопасного уровня маловероятно. Никсар® продемонстрировал такую же эффективность, как цетиризин и дезлоратадин, у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Он также показал значительную эффективность (сходную с таковой для цетиризина) и безопасность для долгосрочной терапии круглогодичного аллергического ринита. Эффективность биластина соответствует эффективности левоцетиризина у пациентов с хронической идиопатической крапивницей. В большинстве случаев Никсар® обладает хорошей переносимостью; как в стандартной, так и в супратерапевтической дозе он обладает менее выраженным седативным потенциалом по сравнению с другими антигистаминными препаратами второго поколения, а также не обладает кардиотоксическим эффектом [11–15]. На основании опубликованных данных для других лекарственных средств можно сделать вывод о том, что Никсар® обладает наиболее низким уровнем связывания с H_1 -рецепторами в головном мозге из всех доступных антигистаминных препаратов (табл.). Таким образом, его способность вызывать побочные эффекты, связанные с ЦНС, минимальна [16].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в Европе, Аргентине и Южной Африке, сравнивалась эффективность препарата Никсар® (биластин), по сравнению с цетиризином и плацебо, в течение 4 недель у 651 пациента с круглогодичным аллергическим ринитом. В открытой фазе дополнительного лечения 513 пациентов получали Никсар® (биластин) в дозе 20 мг в течение 12 месяцев, что является самым длительным исследованием антигистаминного препарата на настоящий момент. Статистически значимых отличий между группами с 1-го по 28-й день исследования не выявлено. Несмотря на это, наблюдался регионзависимый эффект: первичная эффективность была значительно выше для антигистаминного препарата по сравнению с плацебо в Европе и Аргентине ($P = 0,039$). И наоборот, в Южной Африке не наблюдалось значимых отличий, где пациенты показали достаточно высокий уровень ответа на плацебо. Длительная фаза последующего лечения в данном исследовании также показала, что Никсар® (биластин) хорошо переносится при длительном применении [17, 18].

Таким образом, согласно международным и национальным согласительным документам, в качестве первой линии медикаментозной терапии аллергического ринита и поллиноза рекомендуется применение неседативных антигистаминных препаратов второго поколения.

Доказанная эффективность и высокий профиль безопасности препарата Никсар®, его низкий потенциал нарушения функций ЦНС при одновременном назначении с алкоголем и низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также отсутствие потребности в коррекции дозы подтверждает тот факт, что данный лекарственный препарат занимает лидирующую позицию среди всех H_1 -антигистаминных препаратов второго поколения в терапии аллергического ринита, включая аллергический риноконъюнктивит (интермиттирующий и персистирующий) [19].

Исходя из всего вышесказанного, мы бы хотели рекомендовать назначение препарата Никсар® при АР в следующих случаях:

- лечение интермиттирующего и легкого персистирующего АР;
- лечение среднетяжелого и тяжелого персистирующего АР в комбинации с топическими ГКС при недостаточном контроле над симптомами заболевания монотерапией назальными стероидами или при выраженных побочных эффектах последних;
- для профилактики развития выраженных симптомов сезонного аллергического ринита в период цветения причинно-значимых растений.

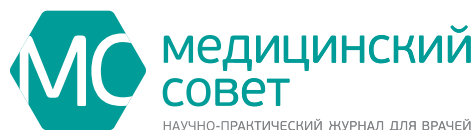


Поступила/Received 17.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лопатин А.С. Ринит. М.: Литерра. 2010. [Lopatin A.S. Rhinitis. Moscow: Literra. 2010]. (In Russ.)
2. Горячкина Л.А., Кашкин Е.П., Терехова Е.П. и соавт. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной и Е.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009: 121. [Goryachkina L.A., Kashkin E.P., Terekhova E.P. et al. Clinical Allergy and Immunology: A Guide for Practitioners. Edited by L.A. Goryachkina and E.P. Kashkina. M.: Miklosh, 2009: 121.] (In Russ.)
3. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health

- Organization, GA²LEN and AllerGen. *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86):8-160.
4. Василевский И.В. Реабилитация детей и подростков с заболеваниями органов дыхания, пищеварения, почек, сердечно-сосудистой системы и аллергическими болезнями в условиях поликлиники. Минск: БелМАПО, 2007:157-171 [Vasilevsky I.V. Rehabilitation of children and teenagers with diseases of respiratory organs, digestive organs, kidneys, cardiovascular system and allergic diseases in the conditions of polyclinic. Minsk: BelMAPO, 2007:157-171.] (In Russ.)
 5. Информационный бюллетень ВОЗ №310 (июль 2015 г.). ВОЗ. Банк данных Глобальной обсерватории здравоохранения. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/> [WHO Informational Bulletin № 310 (July 2015). WHO. Global Health Observatory database. Available at: <http://www.who.int/gho/database/ru/>] (In Russ.)
 6. Банк документов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs> [Document bank. Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <http://old.rosminzdrav.ru/docs>.] (In Russ.)
 7. Feldberg W., Kellaway C.H. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol*. 1988;94:187-191.
 8. Kellaway C.H., Trethewie E.R. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol*. 1940;30:121-145.
 9. Brocklehurst W. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol*. 1960;151:416-435.
 10. Sadaba B., Gomez-Guiu A., Azanza J.R., Ortega I., Valiente R. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Investig*. 2013;33:375-381.
 11. Lucero M.L., Gonzalo A., Mumford R., Betanzos M., Alejandro A. An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(suppl 1):18-24.
 12. Graff C., Struijk J.J., Kanter J.K., Andersen M.P., Toft E., Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig*. 2012;32:339-351.
 13. Church M.K. Safety and efficacy of bilastine: a new H1-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(5):779-793.
 14. Corcostegui R., Labeaga L., Innerarity A., Berisa A., Oijales A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs R D*. 2006;7:219-231.
 15. Sastre J., Mullol J., Valero A., Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:121-130.
 16. Tashiro M., Sakurada Y., Iwabuchi K., et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:890-900.
 17. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy*. 2010;65:516-528.
 18. Prepageran N., Wangde Y., Nair G., Maurer M. The status quo and unmet needs in the management of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: a Malaysian perspective. *Asia Pac Allergy*. 2014;4:142-148.
 19. Dykewicz M.S., Fineman S., Skoner D.P. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:478-518.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

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

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



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

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



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

Патогенетическая терапия риносинуситов В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА

С.В. РЯЗАНЦЕВ, И.В. ФАНТА, С.С. ПАВЛОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Информация об авторах:

Рязанцев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-28-52; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-1710-3092>

Фанта Иван Васильевич – к.м.н., заведующий организационно-методическим отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-54-29, e-mail: 3165429@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1110-7087>

Павлова Светлана Сергеевна – врач-оториноларинголог, младший научный сотрудник организационно-методического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-54-29; e-mail: ilanasergeeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>

РЕЗЮМЕ

Важной и актуальной проблемой современной оториноларингологии является поиск эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения бактериального синусита, который относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, и эта проблема с каждым годом становится все актуальнее. При назначении антибактериальной терапии пациентам с острым и хроническим риносинуситом врачу-оториноларингологу необходимо быть уверенным в том, что препарат обладает быстрым бактерицидным эффектом, спектр его активности включает в себя большинство возможных возбудителей, а фармакодинамика препарата способствует его накоплению в очаге патологического процесса.

Ключевые слова: риносинусит, антибактериальная терапия, цефалоспорины 3-го поколения, цефдиторен, Спектрацеф

Для цитирования: Рязанцев С.В., Фанта И.В., Павлова С.С. Патогенетическая терапия риносинуситов в практике врача-оториноларинголога. *Медицинский совет*. 2019; 6: 68-73. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-68-73>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic therapy of rhinosinusites IN THE PRACTICE OF OTORHINOLARYNGOLOGIST

Sergey V. RYAZANTSEV, Ivan V. FANTA, Svetlana S. PAVLOVA

Federal State Budgetary Institution Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 190013, Russia, St. Petersburg, Bronnitskaya, 9

Author credentials:

Ryazantsev Sergey Valentinovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director for Scientific Coordination of the Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-28-52; e-mail: professor.ryazantsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-1710-3092>

Fanta Ivan Vasilyevich – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Organizational and Methodical Department of the Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-54-29, e-mail: 3165429@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1110-7087>

Pavlova Svetlana Sergeevna – otorhinolaryngologist, junior researcher of the organizational and methodical department of the Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-54-29; e-mail: ilanasergeeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9976-3830>

ABSTRACT

An important and topical problem of modern otorhinolaryngology is the search for effective and safe medicines for the treatment of bacterial sinusitis, which is one of the most common human diseases, and this problem is becoming more and more acute every year. When prescribing antibacterial therapy for patients with acute and chronic rhinosinusitis, an otorhinolaryngologist should be sure that the drug has a rapid bactericidal effect, the spectrum of its activity includes most of the possible pathogens, and pharmacodynamics of the drug contribute to its accumulation in the focus of the pathological process.

Keywords: rhinosinusitis, antibacterial therapy, 3 generation cephalosporins, cefditoren, Spektracef

For citing: Ryazantsev S.V., Fanta I.V., Pavlova S.S. Pathogenetic therapy of rhinosinusites in the practice of otorhinolaryngologist. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 68-73. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-68-73>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Синуситы и риносинуситы – заболевания, с которыми наиболее часто сталкиваются не только оториноларингологи, но и терапевты, педиатры и врачи общей практики. В США регистрируется 31 млн случаев риносинусита в год (IDSA, 2012), а в России – свыше 10 млн случаев в год [1]. Ежегодно острым синуситом болеет каждый седьмой житель нашей планеты.

Развитию риносинусита чаще всего предшествует вирусная респираторная инфекция дыхательных путей. Приблизительно у 0,5–2% взрослых больных с вирусной природой заболевания развивается вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении данного заболевания, острый синусит часто переходит в хроническую форму [2].

На основании международных исследований можно заключить, что ведущими возбудителями бактериальных риносинуситов, наиболее значимыми в настоящее время, можно считать так называемые «респираторные патогены» – *S. pneumoniae* (доля которого составляет от 20 до 43%), *H. influenzae* (от 22 до 35%), *M. catarrhalis* (от 2 до 10%).

В последние годы в связи с введением иммунизации детей и взрослых пневмококковой вакциной бактериология острых бактериальных синуситов меняется. Так, после введения вакцинации населения доля *S. pneumoniae* снизилась с 45 до 35%, а доля *H. influenzae*, напротив, увеличилась с 36 до 43%, что вывело гемофильную палочку на первое место в этиологии острых бактериальных синуситов [2].

По итогам современных исследований выявлено, что в связи с ростом аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух возрастает роль стафилококков, в частности *S. aureus*, в связи с чем у данной категории пациентов *S. aureus* высевается в структуре микробного пейзажа пораженных синусов несколько чаще. Так, у пациентов с острым бактериальным синуситом и сопутствующим аллергическим ринитом стафилококк выделяется от 5 до 20% случаев. Причем на фоне аллергического воспалительного процесса стафилококк приобретает свойства длительно персистирующего микроорганизма, способного прочно фиксироваться и длительно выживать в организме хозяина [1].

Отдельно выделяют нозокомиальный синусит, развивающийся у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и палатах интенсивной терапии (ОРИТ). Спектр возбудителей нозокомиальных риносинуситов представлен внутрибольничной флорой, резистентной к большинству антимикробных препаратов. Распространенность нозокомиального синусита среди пациентов ОРИТ, по данным различных авторов, составляет от 20 до 98% [3]. Частота развития инфекционных осложнений существенно возрастает при увеличении сроков пребывания больного в отделениях интенсивной терапии. Нозокомиальный синусит, характеризующийся высокой концентрацией микроорганизмов, может быть

также источником вторичного инфицирования ротоглотки, трахеобронхиального тракта и в конечном итоге легочной паренхимы. По мнению большинства авторов, нозокомиальный синусит является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов, проходящих лечение в ОРИТ [4].

По длительности заболевания принято выделять:

- острый риносинусит (продолжительность симптоматики – менее 3 мес.);
- рецидивирующий острый риносинусит (2–4 эпизода острого заболевания за год с полным выздоровлением);
- хронический риносинусит (сохранение симптомов более 3 мес.) и обострение хронического риносинусита (усиление существующих и/или появление новых патологических признаков на фоне патоморфологических изменений в околоносовых пазухах).

Клинически острые риносинуситы проявляются стойкими выделениями из носа, затруднением носового дыхания, головной болью. Выделения бывают слизистыми, слизисто-гнойными, гнойными. Боль локализуется в области переносицы и надбровья, в области проекции околоносовых пазух, может иррадиировать в верхние зубы. Пациенты могут предъявлять жалобы на заложенность ушей, снижение обоняния, гипертермию и общее недомогание. У детей часто встречается такая жалоба, как сухой, непродуктивный кашель, обусловленный стеканием выделений по задней стенке глотки.

Риносинуситы необходимо рассматривать не как локальное поражение одной или нескольких околоносовых пазух, а как заболевание всего организма. В частности, общая реакция организма на воспаление в синусе проявляется недомоганием, слабостью, головной болью, лихорадочным состоянием. При выраженном остром процессе интенсивность симптоматики возрастает, присоединяются признаки общей интоксикации. Возможно развитие реактивного отека век, легкая отечность мягких тканей лица.

При обострении хронического риносинусита пациенты предъявляют жалобы на наличие слизисто-гнойных или гнойных выделений из полости носа, затруднение носового дыхания, снижение обоняния, головную боль, дискомфорт или чувство давления в проекции пораженной пазухи, общую слабость. Как правило, при обострении хронического риносинусита интоксикация выражена меньше, чем при остром процессе.

Ведущей ролью в патогенезе риносинуситов является блокада естественного соустья синуса, в результате которого снижается количество кислорода и повышается уровень углекислого газа в пазухе. На фоне гипоксии ухудшается функция мерцательного эпителия, вместе с тем усиливается выработка слизи, которая становится густой. Снижение парциального давления в пазухе усиливает транссудацию из сосудов слизистой оболочки, снижаются местный иммунитет и реактивность, патогенная и сапрофитная микрофлора активизируется, в результате чего абактериальный синусит становится гнойным. Данному процессу также способствуют нарушения анатомии внутриносовых структур – искривление перегородки

носа, гипертрофия носовых раковин, изменения в области остиомеатального комплекса и некоторые другие факторы [5].

Кроме того, к предрасполагающим факторам развития острого риносинусита можно отнести изменения иммунного статуса, нарушение экологии, неблагоприятные факторы внешней среды, рост количества ингалируемых аллергенов, увеличение числа ОРВИ и антибиотикорезистентных штаммов бактерий.

Лечение риносинуситов должно быть комплексным и направленным в первую очередь на эрадикацию инфекционного агента, а также на восстановление мукоцилиарного транспорта, улучшение аэрации синуса, восстановление дренажной функции соустьев и эвакуацию патологического содержимого. При легком течении риносинусита назначается патогенетическое и симптоматическое лечение: элиминационная, противовоспалительная, разгрузочная терапия и мукоактивные препараты. При развитии бактериального воспаления необходимо решение вопроса о назначении системной антимикробной терапии.

Элиминация достигается проведением ирригационной терапии посредством назального душа. Купирование назальной обструкции подразумевает использование сосудосуживающих препаратов из группы адреномиметиков. Деконгестанты могут назначаться в виде капель или спреев для местного применения, а также препаратов системного действия. Важным компонентом лечения, особенно при затянувшемся течении заболевания, являются интраназальные глюкокортикостероиды. Эта группа лекарственных средств способствует купированию отека слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, восстанавливает функциональную способность естественных соустьев. Интраназальные ГКС рекомендованы в качестве адъювантной терапии с системными антибиотиками [6].

Заподозрить бактериальную природу риносинусита можно, если у пациента наблюдаются:

1. Выраженные симптомы на момент начала заболевания – высокая лихорадка ($t > 38^{\circ}\text{C}$); наличие гнойного отделяемого из носа, болезненность в области околоносовых пазух носа, сохраняющиеся в течение 3–4 дней.
2. Симптомы инфекции верхних дыхательных путей не купируются, или отсутствует положительная динамика в течение 10 дней, или большинство симптомов, присутствовавших на момент начала заболевания, сохраняются более 10 дней.
3. Наличие «второй волны» – симптомы вирусной инфекции верхних дыхательных путей полностью или частично купировались в течение 3–4 дней, с последующим рецидивированием симптоматики.

При стартовой терапии риносинуситов препаратом выбора в настоящее время являются антибиотики широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов. Однако широкое и неадекватное использование системной антибактериальной терапии является главной причиной развития резистентности

микроорганизмов к данной группе антимикробных препаратов.

Внебольничные инфекции верхних дыхательных путей чаще всего лечат эмпирически. Таким образом, увеличение устойчивости к противомикробным препаратам стало проблемой и при лечении амбулаторных больных. Так, например, произошло с макролидами, которые являются препаратами выбора при непереносимости β -лактамов. Однако результаты последних исследований по оценке чувствительности пневмококков к макролидам в Российской Федерации показали нарастание резистентности выше 40%-ного порога к азитромицину и кларитромицину. Это является очень тревожным сигналом, т. к. механизмы резистентности пневмококка являются общими для всех макролидов, независимо от их членности, можно предполагать нарастание резистентности к 16-членным макролидам в том числе [8].

В связи с вышеуказанными факторами практикующие врачи все чаще обращаются к цефалоспорином. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех АМП. Показания к применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. В ЛОР-практике цефалоспорины 3-го поколения не получили широкого применения из-за своей относительно невысокой активности против пневмококка – одного из основных возбудителей респираторных инфекций. Однако с появлением в России цефдиторена – перорального цефалоспорины, который, кроме прочего, обладает высокой антипневмококковой активностью, цефалоспорины 3-го поколения стали одной из наиболее перспективных групп антибактериальных препаратов, применяемых при респираторных бактериальных инфекциях.

Клинический пример 1. В клинику ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи» обратилась пациентка Н. 43 лет с жалобами на заложенность носа, лицевые боли, локализующиеся в проекции лобных пазух, затруднение носового дыхания, сухость в носу. Из анамнеза известно, что вышеописанные жалобы беспокоят на протяжении месяца. Обращалась к ЛОР-врачу по месту жительства, была назначена эмпирическая терапия: амоксициллин/клавуланат в дозировке 1000 мг 2 р/сут. 5 дней, местная ирригационная, противовоспалительная и секретолитическая терапия. После некоторой положительной динамики – ухудшение состояния по истечении 7–8 дней. Возобновились лицевые боли, присоединилась пастозность мягких тканей лица. При осмотре у больной Н. риноскопически выявлены отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа и наличие скудного слизистогнойного отделяемого в области среднего и общих носовых ходов слева, при перкуссии в проекции синусов – выраженная болезненность в проекции левой надбровной дуги. На выполненной серии рентгенограмм определяется «застывшая» картина с затемнением фронтальной и

верхнечелюстной пазухи. Была предложена лечебно-диагностическая пункция, от которой пациентка отказалась. Принято решение замечать терапию на цефдиторен в дозе 200 мг 2 р/сут. Уже на 2-е сут. после начала лечения переносимость болей была гораздо легче, уменьшились явления сухости в полости носа и улучшился дренаж. Нормализация ринологической картины наступила на 5–6-е сут. Головные боли исчезли на 4–6-е сут., соответственно, нормализовалось дренирование пазух и эндовидеоскопическая картина в полости носа. Выздоровление наступило на 6–7-е сут.

Клинический случай 2. В клинику ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи» обратился пациент Щ. 32 лет. Считает себя больным на протяжении недели, лечился самостоятельно: использовал деконгестанты, антигистаминные средства. Имеет аллергию на антибактериальные препараты пенициллинового ряда, atopический дерматит. На протяжении последних 3 дней отмечает субфебрилитет, развитие заложенности носа, периодические головные боли, кашель, отхождение слизистогнойных сгустков по утрам при кашле. Пациенту предстоит в ближайшие дни длительный перелет, связанный с профессиональной деятельностью. После проведенного физикального и инструментального обследования принято решение выполнить лечебно-диагностическую пункцию (получено гнойное отделяемое). Назначен цефдиторен в дозе 200 мг 2 р/сут. Курс антибактериальной терапии дополнен лекарственными препаратами, включенными в современные клинические рекомендации. Бактериологическая эффективность цефдиторена оценивалась по результатам микробиологического исследования аспирата, полученного при пункции пазухи. Сравнение проведено с результатами исследования аспирата, полученного на первом визите пациента.

Выбор в пользу цефдиторена был сделан с учетом того, что, согласно исследованиям, он превосходит дру-

гие бета-лактамы по скорости гибели как чувствительных, так и резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* и резистентных к макролидам штаммов *S. pyogenes* уже на 4-й ч от начала действия. В отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* через 24 ч цефдиторен проявляет бактерицидную активность, сравнимую с таковой левофлоксацина и превосходящую активность других пероральных бета-лактамов (рис.) [9]. Это может быть важным при выборе перорального цефалоспори-на в качестве стартовой терапии.

Рекомендуемая доза зависит от тяжести инфекции, исходного состояния пациента и потенциальных возбудителей инфекции. Как правило, взрослые и дети старше 12 лет при острых риносинуситах и обострении хронических риносинуситов должны получать препарат по 200 мг каждые 12 ч в течение 10 дней.

Коллектив отечественных авторов в проведенном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценил клиническую эффективность Спектрацефа (цефдиторена) при лечении острого гнойного верхнечелюстного синусита в исследуемой группе из 50 пациентов, включавших в себя как мужчин, так и женщин, отобранных на основании принципов рандомизации слепым методом. Средний возраст исследуемой группы – 44 года. Все указанные пациенты полностью удовлетворяли критериям включения и исключения и завершили лечение полностью.

При анализе полученных данных было отмечено, что уже ко 2 визиту в большинстве случаев (у 27 пациентов) была выраженная позитивная динамика основных клинических симптомов заболевания, средняя длительность заболевания у обследованных пациентов составила 5,4 дня. Полного клинического выздоровления к 7 сут. терапии удалось добиться у 48 больных, у оставшихся 2 пациентов к 7 сут. регистрировали такие симптомы, как снижение обоняния и невыраженное затруднение носового дыхания при отсутствии прочих симптомов острого синусита. Помимо этого,



Спектрацеф

Цефдиторен

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АНТИБИОТИК
НЕ ИМЕЕТ ДЖЕНЕРИКОВ В РОССИИ

**Пероральный
цефалоспори́н с высокой
антипневмококковой
активностью**

- ✓ Более высокая антимикробная активность против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в сравнении с другими пероральными бета-лактамами и макролидами^{1,2}
- ✓ Активность против пенициллинорезистентных пневмококков и БГСА выше, чем у макролидов^{1,2}

Краткая инструкция по применению

Торговое название / МНН: Спектрацеф/цефдиторен. РУ: ЛП-001420 Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-цефалоспори́н. Показания к применению: лечение инфекций, вызванных чувствительными к цефдиторену микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей: острый тонзиллофарингит, острый гайморит; инфекции нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония; осложнения инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки: флегмона, инфицированные раны кожи, абсцесс, фолликулит, импетиго и фурункулы. Способ применения и дозы: внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды, предпочтительно после еды. Рекомендуемая доза зависит от тяжести инфекции, исходного состояния пациента и потенциальных возбудителей инфекции. Взрослые и дети старше 12 лет: острый фарингит/тонзиллит, острый гайморит и осложнения инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки: по 200 мг каждые 12 часов в течение 10 дней. Обострение хронического бронхита: по 200 мг каждые 12 часов в течение 5 дней. Внебольничная пневмония: по 200 мг каждые 12 часов в течение 14 дней. В тяжелых случаях рекомендуют дозу по 400 мг каждые 12 часов в течение 14 дней. Противопоказания: повышенная чувствительность к цефдиторену, другим цефалоспори́нам или любому другому компоненту препарата, тяжелые аллергические реакции на пенициллины и другие бета-лактамы, антибактериальные препараты, печеночная недостаточность класса С по Чайлд-Пью, пациентам, находившимся на гемодиализе, реакции гиперчувствительности к бетау-лактону в анамнезе, перенанная недостаточность каритина, детский возраст до 12 лет, одновременное применение цефдиторена пивосима и блокаторов Н₂-гистаминовых рецепторов. Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, диарея, тошнота, боль в животе, диспепсия, кандидозный вагинит. Полный список побочных эффектов смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Спектрацеф. Условия отпуска: по рецепту.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коем мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Спектрацеф. В случае развития нежелательных явлений, пожалуйста, сообщите о них по электронной почте safety@pharm.ru, либо по телефону +7(495)956-79-57 (доб. 1126 или 1506), либо по факсу +7(495)956-79-58.

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «Р-Фарм»: Россия, 125154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел.: +7(495)956-79-57, факс: +7(495)956-79-58, www.r-pharm.com

Литература:
1. Колзов Р.С., Денин А.В. КМАХ 2014; 2(16): 111–29.
2. Колзов Р.С. Перспективы применения новых цефалоспори́нов в терапии пневмококковых инфекций. Пульмонология 2011; (5): 55–8.

Рисунки




Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

была отмечена прогрессивная положительная динамика в результатах общего анализа крови (снижение уровня лейкоцитов, СОЭ до нормальных значений, нормализация формулы крови) [10].

ВЫВОДЫ

Включение в схемы лечения антибактериального препарата Спектрацеф способствует облегчению клинического течения острого и обострений хронических форм

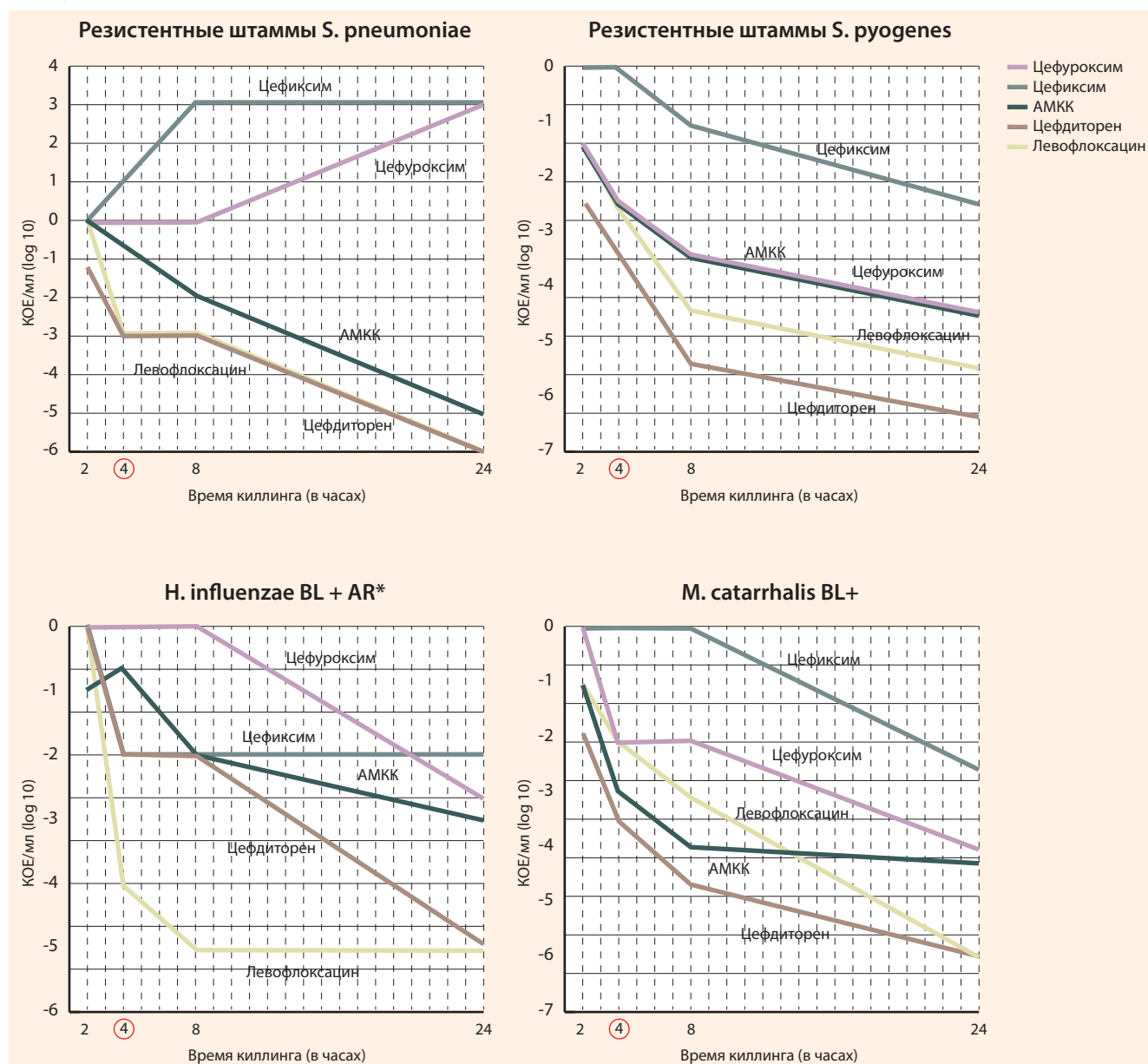
риносинуситов, содействует уменьшению частоты развития осложнений, обострений, а также хронизации патологического процесса. Высокая эффективность и быстрое начало действия препарата позволяют считать его альтернативой используемым в схемах лечения полусинтетическим пенициллинам. При этом Спектрацеф удобен для приема и хорошо переносится больными. Клиническая и микробиологическая эффективность препарата по окончании терапии составляет 100%.



Поступила/Received 03.03.2019

● **Рисунок.** Сравнительное влияние цефдиторена, левофлоксацина, цефиксима, цефуросима и амоксициллин/клавуланата (АМКК) на *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*

● **Figure.** Comparative effect of cefditoren, levofloxacin, cefixime, cefuroxime and amoxicillin + clavulanic acid on *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. Под ред. С. В. Рязанцева. 3-е изд. СПб.: Полифорум, 2014. 40 с. [Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: guidelines. Under the editorship of S. V. Ryazantsev. 3rd edition. St. Petersburg: Polyforum, 2014. 40 s.] (In Russ.)
2. Рязанцев С. В. Результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по лечению взрослых пациентов с острыми синуситами препаратом Флемоклав Солютаб® в обычной поликлинической практике в России (FlemENT). *Российская оториноларингология*. 2017;2(87):149-155. doi: 10.18692/1810-4800-2017-2-149-154. [Ryazantsev S. V. Results of a prospective multicenter observational study on the treatment of adult patients with acute sinusitis with Flemoclav Solutab® in routine polyclinic practice in Russia (FlemENT). *Russian otorhinolaryngology [Rossijskaja otorinolaringologija]*. 2017;2(87):149-155. doi: 10.18692/1810-4800-2017-2-149-154.] (In Russ.)
3. Spapen H., Deron P., Hamels K. Nosocomial pansinusitis in orotracheally intubated critically ill patients. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1995;49(3):251-255.
4. Лазарева Л.А., Скибицкий В.В., Дорофеева Ю.И., Ашуба И.Л. Опыт применения средств с бактериофагами на гелевой основе в комплексной терапии нозокомиальных риносинуситов. *Российская оториноларингология*. 2017;5(90):119-126. doi: 10.18692/1810-4800-2017-5-119-127. [Lazareva L.A., Skibitsky V.V., Dorofeeva Y.I., Ashuba I.L. Experience of application of gel-based agents with bacteriophages in complex therapy of nosocomial rhinosinusitis. *Russian otorhinolaryngology [Rossijskaja otorinolaringologija]*. 2017;5(90):119-126. doi: 10.18692/1810-4800-2017-5-119-127.] (In Russ.)
5. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Пшонкина Д.М. Цефдиторен в лечении гнойных риносинуситов. *Медицинский совет*. 2017;16:15-17. [Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Pshonkina D.M. Cefditoren in the treatment of purulent rhinosinucites. *Medical advice [Medicinskij совет]*. 2017;16:15-17.] (In Russ.)
6. Полякова А.С. Подходы к лечению острых риносинуситов у детей. *Медицинский совет*. 2017;19:90-95. [Polyakova A.S. Approaches to treatment of acute rhinosinusitis in children. *Medical advice [Medicinskij совет]*. 2017;19:90-95.] (In Russ.)
7. Biedenbach D.J., Badal R.E., Huang M. Y., Motyl M., Singhal P. K., Kozlov R.S., Roman A. D., Marcella S. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infect Dis Ther.* 2016;5:139-153. doi.org/10.1007/s40121-016-0120-3.
8. Рязанцев С.В., Хамгушкеева Н.Н., Еремин С.А. Антибактериальная терапия острого риносинусита препаратом цефдиторен. *Медицинский совет*. 2017;8:50-52. [Ryazantsev S.V., Hamgushkeeva N.N., Eremin S.A. Antibacterial therapy of acute rhinosinusitis with cefditoren. *Medical advice [Medicinskij совет]*. 2017; 8:50-52.] (In Russ.)
9. Mezzatesta M.L., Gona F., Marchese G., Nicolosi D., Toscano M.A., Stefani S. Cefditoren Versus Community-Acquired Respiratory Pathogens: Time-Kill Studies. *Journal of Chemotherapy*. 2009; 21. doi.org/10.1179/joc.2009.21.4.378.
10. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Юшкина М.А., Шадрин Г.Б., Соколов С.С., Попова И.А. Эффективность цефдиторена в лечении острого гнойного синусита. *Медицинский совет*. 2016;18:10-13. [Kriukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Yushkina M.A., Shadrin G.B., Sokolov S.S., Popova I.A. Effectiveness of cefditoren in the treatment of acute purulent sinusitis. *Medical advice [Medicinskij совет]*. 2016;18:10-13.] (In Russ.)
11. Клинические рекомендации по профилю «Оториноларингология». КР 313 «Острый синусит». [Clinical recommendations on the profile of «Otorhinolaryngology». CR 313 «Acute sinusitis».] (In Russ.)



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

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

www.remedium.ru

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

Кашель в обзоре современных рекомендаций

Н.В. ОРЛОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторе:

Орлова Наталья Васильевна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Кашель является одним из самых распространенных симптомов. Кашель не только сопровождает заболевания дыхательной системы, но и присутствует при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, пищеварительной системы, ЛОР-органов и др. Это обусловлено как непосредственным раздражением кашлевых рецепторов при заболеваниях, так и стимуляцией кашлевого центра. В схему диагностического поиска входят заболевания эндокринной системы, системные заболевания, поражение средостения, неврологическая патология и др. Для диагностики имеет значение не только лабораторно-инструментальное обследование, но и внимательная оценка характеристик кашля. Наибольшего внимания требует диагностика хронического кашля и исключение жизнеугрожающих причин. В статье представлены обновленные рекомендации CHEST по диагностическому поиску кашля и рекомендации по алгоритму ведения пациентов с основными причинами кашля. Рассмотрены основные группы препаратов, применяемые для купирования кашля.

Ключевые слова: кашель, диагностика, руководство CHEST, лечение

Для цитирования: Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019; 6: 74-81. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Management of cough in the review of current guidelines

Natalia V. ORLOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Orlova Natalia Vasilyevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Intermediate Level Therapy, Paediatrics Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

ABSTRACT

Cough is one of the most common symptoms. Cough not only accompanies the respiratory system diseases, but also occurs in diseases of the cardiovascular system, the digestive system, the upper respiratory tract, etc. This is initiated both by the direct irritation of cough receptors in diseases and stimulation of the cough center. The diagnostic search pattern includes endocrine system diseases, systemic diseases, mediastinal lesions, neurological pathology, etc. Not only laboratory and instrumental examination is important for diagnosis, but also a careful assessment of cough characteristics. The diagnosis of chronic cough and the exclusion of life-threatening causes demand the most attention. The article presents updated CHEST cough guidelines for diagnostic cough search and management algorithms for establishing the main causes of cough. The main groups of drugs used to relieve cough are considered.

Keywords: cough, diagnostics, CHEST guidelines, treatment

For citing: Orlova N.V. Management of cough in the review of current guidelines. *Meditinsky Sovet*. 2019; 6: 74-81. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Кашель – один из самых распространенных симптомов заболеваний. По статистике, в Европе кашлем страдает свыше 30% населения в возрасте от 20 до 50 лет. Несмотря на то что курят преимущественно мужчины, кашель все-таки чаще наблюдается у женщин (60–70%).

Кашлевой акт представляет собой форсированный выдох через рот, вызванный сокращениями мышц дыхательных путей из-за воздействия на кашлевые рецепторы различных раздражителей. В начале кашлевого акта происходит короткий и глубокий вдох, затем – рефлекторное сокращение мышц гортани, приводящее к закрытию

голосовой щели. Под действием последующего резкого сокращения брюшных, межреберных мышц и бронхиальной мускулатуры происходит повышение внутригрудного и внутрибрюшного давления, затем – форсированный выдох с одновременным раскрытием голосовой щели, что сопровождается громким звуковым эффектом. Скорость потока воздуха при кашле, увлекающего за собой инородные частицы из воздухоносных путей, может достигать скорости звука. Известный американский пульмонолог Ch. Jacrson назвал кашель «сторожевым псом легких». Действительно, кашель является защитным рефлексом, физиологическая роль которого направлена на очищение дыхательных путей от посторонних веществ и продуцируемой слизи, предупреждение механических препятствий, нарушающих проходимость воздухоносных путей. Кроме кашля, в защите дыхательной системы участвуют также другие механизмы: мукоцилиарный клиренс, при котором за счет движения реснитчатого эпителия происходит выведение инородных частиц. Мукоцилиарный клиренс также выполняет защитную функцию за счет содержания в слизи специфических и неспецифических факторов иммунной защиты, увлажнения воздуха, фильтрации аллергенов и токсических веществ. Еще одним рефлексом, направленным на защиту дыхательных путей, является бронхоспазм. Бронхоспазм принято рассматривать как синдром заболевания, в то же время он является рефлекторным актом, препятствующим попаданию инородных частиц в нижние отделы дыхательных путей.

Рефлекторная дуга при кашле формируется, как и при других рефлексах, за счет возбуждения рецепторов, в данном случае кашлевых, расположенных в туссогенных зонах. Последовательность передачи импульсов по рефлекторной дуге последовательно включает: передачу возбуждения от рецепторов по афферентной дуге кашлевого рефлекса по ветвям блуждающего, тройничного, возвратного и диафрагмального нервов; активацию кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге; далее по эфферентной части дуги кашлевого рефлекса импульс передается к грудным и брюшным мышцам, мышцам диафрагмы, формирующим кашлевой акт [1].

Кашлевые рецепторы расположены в дыхательных путях: носу, придаточных пазухах, глотке, гортани, трахее, бронхах, плевре, а также располагаются в слуховом проходе, евстахиевой трубе, перикарде, диафрагме, желудке, дистальной части пищевода. Такая локализация рецепторов обуславливает возникновение кашля не только при заболеваниях дыхательной системы, но и при внелегочных заболеваниях. В дыхательной системе кашлевые рецепторы отсутствуют в альвеолах и мелких бронхах, поэтому кашель проявляется на этапе достижения мокроты или вовлечения в воспаление средних и крупных бронхов. Кашлевые рецепторы разделяются на механорецепторы, располагающиеся в эпителии дыхательных путей и чувствительные к механическому воздействию (прикосновение и смещение частиц), и хеморецепторы, располагающиеся в стенках альвеол и дистальных отделах дыхательных путей, чувствительных к воздействию

щелочей, кислот, инородных газовых примесей, биологически активных веществ. Биологически активные вещества, участвующие в воспалении, такие как серотонин и брадикинин, оказывают свое влияние как через периферические рецепторы, так и непосредственно на кашлевой и дыхательный центры. В центральной регуляции кашлевого рефлекса участвуют опиоидные рецепторы.

Раздражающие факторы, приводящие к кашлю, разделяют на термические, примером является холодная бронхиальная астма; химические – примером является токсический бронхит, ГЭРБ; физические – примером является микро- и макроаспирация мокротой, назальной слизью, пылью и др. К раздражению кашлевых рецепторов могут приводить воздействие лекарственных веществ, медиаторов воспаления, аллергенов, изменение влажности воздуха.

Выделяют поствирусный кашель, развивающийся за счет повышения кашлевого рефлекса, стимулированного вирусным воспалением. Кашель может продолжаться после перенесенного острого вирусного заболевания до 3–8 недель. Если в первую неделю ОРВИ превалирует роль воспалительного и рефлекторного механизмов кашля, то причиной «остаточного» кашля (без осложнения ОРВИ) часто является персистирующая гиперчувствительность кашлевых рецепторов. Синдром кашлевой гиперчувствительности – это хронический мучительный кашель, причины которого при обследовании выявить не удастся. Этот синдром может обостряться после переохлаждения, под воздействием механических или химических раздражителей, при длительной речевой нагрузке, дыма, запаха и др. Дополнительно могут быть ощущения раздражения в горле или за грудиной, охриплость голоса [2].

В то же время кашель является путем передачи инфекционных заболеваний. При кашле с потоком воздуха при респираторной инфекции происходит выброс бактерий и вирусов в радиусе 2–3 м с высокой концентрацией патогенной флоры. Поэтому при контакте с кашляющим человеком с инфекционным заболеванием требуется соблюдение определенных гигиенических правил поведения.

Кашель, являющийся симптомом заболеваний, может сам приводить к развитию осложнений. У кашляющего больного страдает качество жизни, вплоть до развития депрессии. Это обусловлено нарушением сна, утомлением, негативной реакцией окружающих, связанной с опасением, что кашляющий человек может являться источником инфекции. Несмотря на то что далеко не всегда причина кашля инфекционная, тем не менее длительный кашель может приводить к изоляции человека. Часто кашель, может начаться в неподходящее время и в неподходящем месте. Например, во время публичного выступления или во время спектакля в театре, вызывая чувство неудобства и даже стресс у больного. При ведении пациента с кашлем предлагается использовать опросник по качеству жизни, специфический для кашля (Cough Specific Quality of Life Questionnaire – CQLQ), состоящий из 28 пунктов и отражающий разные аспекты жизни и здоровья пациента [5]. Снижение качества жизни

кашляющего человека сопоставимо с качеством жизни пациента с ХОБЛ или онкологическим заболеванием.

При длительном и интенсивном кашле возможно развитие осложнений: кровохарканье, спонтанный пневмоторакс, переломы ребер, формирование и/или увеличение диафрагмальных или паховых грыж, нарушение гемодинамики, нарушение ритма сердца, кровоизлияние в мозг, головные боли, нарушение ритма сна, недержание мочи и кала, рвота. В гортани вследствие кашля могут формироваться ангиоматозные полипы, воздушные кисты гортани, неспецифические гранулемы и т. д. Развитие таких образований может приводить к изменению тембра голоса, что особенно негативно сказывается на пациентах с голосоречевыми профессиями.

У пациентов со сниженным кашлевым рефлексом также возможно развитие осложнений, в т. ч. повышается риск пневмонии и смерти от аспирационных состояний. Ослабление кашлевого рефлекса возможно при ОНМК, болезни Паркинсона, депрессии, патологии легких: пневмонии, абсцессе легкого, бронхоэктазах, легочном фиброзе.

Причинами неэффективного кашля могут быть боли в грудной клетке или животе, усиливающиеся во время кашля; паралич или слабость дыхательных мышц, влияющие на механизм кашлевого акта (последствия ОНМК); снижение возбудимости кашлевого центра (например, в старческом возрасте, нарушения газообмена); обструкция экстраторакальных дыхательных путей и снижение экспираторного потока, влияющие на интенсивность воздушного потока во время кашлевого акта (например, из-за бронхиальной слизи).

Для постановки правильного диагноза большое значение имеет характеристика кашля. Кашель разделяют по интенсивности: покашливание, легкий и сильный; по продолжительности: эпизодический, кратковременный, приступообразный, постоянный; по течению: острый – менее двух недель, затяжной – 2–4 недели, подострый – 4–8 недель, хронический – более 8 недель.

● **Таблица.** Характер и возможные причины кашля

● **Table.** Nature and possible causes for cough

Характер кашля	Возможная причина
Громкий, звонкий	Трахеит, бронхит, сдавление трахеи (например, опухолью)
Грубый, лающий	Поражение гортани (круп)
Приступообразный кашель с длинным глубоким вдохом	Коклюш
Болезненный кашель	Трахеит
Ночной кашель	Бронхиальная астма, сердечная недостаточность, синусит, ХОБЛ, коклюш
Утренний кашель	Бронхиальная астма, ХОБЛ, бронхоэктазы, ГЭРБ
Кашель и свистящее дыхание	Бронхиальная астма
Кашель и одышка	Бронхиальная астма, ХОБЛ, сердечная недостаточность

При постановке диагноза также важно проанализировать тембр кашля. Кашель разделяют на короткий и острый, лающий, звонкий грудной, сиплый, приглушенный, беззвучный (табл.).

Наличие локализации патологического процесса вблизи голосовых связок обуславливает характер кашля, что позволяет провести дифференциальную диагностику. Так, при остром ларингите кашель лающий, «металлический», надсадный, обычно болезненный, может сочетаться с осиплостью голоса и афонией.

По характеру выделения мокроты кашель разделяют на продуктивный (влажный) и непродуктивный (сухой). Основные причины непродуктивного кашля: заболевания верхних дыхательных путей (риниты, синуситы и др.), воздействие аллергенов, вдыхание раздражающих веществ (дым, пыль), попадание в дыхательные пути инородного тела, бронхиальная астма, рак легкого, плевриты, пневмоторакс, фиброзирующий альвеолит, пневмокониозы, саркоидоз, туберкулез легких, коклюш, ГЭРБ, ТЭЛА, сердечная астма, перикардит, наружный отит [6, 8]. При ряде заболеваний кашель может быть как сухим, так и влажным. Продуктивный кашель встречается при хроническом бронхите, бронхоэктатической болезни, пневмонии, бронхиальной астме, раке легкого, абсцессе легкого, туберкулезе легких и др. В случае продуктивного кашля необходимо проведение исследования мокроты. Оцениваются запах, цвет, объем мокроты, разделение на слои, что предварительно может позволить определить заболевание. Так, для гангрены легкого характерна гнойная, двухслойная зловонная мокрота коричневого цвета. Слизистая мокрота чаще наблюдается при ОРВИ, гнойная мокрота характерна для бактериальных инфекций дыхательных путей и имеет желтый или зеленоватый цвет; ржавая мокрота характерна для крупозной пневмонии и сердечной недостаточности; коричневая – для гангрены легкого, черная – для пневмокониозов, малиновая желеобразная – для Фриденлендеровской пневмонии, розовая пенная – для отека легких, тягучая стекловидная – для бронхиальной астмы. Имеет значение количество отделяемой мокроты. При нагноительных заболеваниях, как правило, выделяется большое количество мокроты – гангрена легких, абсцесс, бронхоэктатическая болезнь. Из-за тяжелого состояния лежащие больные часто откашливают мокроту в стакан, при этом можно определить как объем мокроты, так и ее слоистость. Например, трехслойная мокрота встречается при абсцессе легкого, при этом нижний слой состоит из продуктов распада (детрит) и лейкоцитов, средний – из серозной жидкости, а верхний – из слизи, клочьями свисающей в средний слой. Макроскопическое исследование позволяет выявить наличие пробок Дитриха (при гангрене легкого и бронхоэктазах), спирали Куршмана (при бронхиальной астме), пузырьки эхинококка, форменные элементы крови, атипичные клетки. При наличии продуктивной мокроты обязательно проводится бактериологическое исследование: микроскопия мазков, окрашенных по Граму и Цилю – Нильсену, посев и определение чувствительности бактерий к антибиотикам.

Особую настороженность должно вызывать наличие крови в мокроте, что может быть обусловлено жизнеугрожающими заболеваниями. Причиной кровохарканья среди заболеваний дыхательной системы могут быть туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, пневмония, инфаркт легкого, рак легкого. Выделение крови возможно при интенсивном кашле вследствие травматизации дыхательных путей. Отдельно выделяют кровотечения из-за разрыва крупных легочных сосудов. Среди причин кровохарканья также могут быть заболевания сердечно-сосудистой системы, в т. ч. ТЭЛА.

Кашель может сопровождать практически все заболевания системы органов дыхания: ОРВИ, бронхит, бронхиальную астму, пневмонию, плеврит и др. Локализация кашлевых рецепторов в области слухового прохода и в евстахиевой трубе обуславливает возможность развития кашля при патологии ЛОР-органов: синдроме постназального затека, серных пробках и др.

Среди внелегочных причин кашля выделяют патологию сердечно-сосудистой системы, что связано с воздействием на кашлевые рецепторы в средостении и перикарде: хроническую сердечную недостаточность, ТЭЛА, пороки сердца, перикардит, аневризму аорты и др. Huchard (1899) указывал на то, что «есть много бронхитов на свете, при которых помогает не ипекакуана, а дигиталис». Для подтверждения заболеваний сердца как причины кашля учитывают наличие заболевания сердца в анамнезе, клинические признаки: нарушения ритма сердца, кардиалгии, одышку, цианоз, признаки сердечной недостаточности, данные обследований: ЭКГ, ЭХО КГ, суточное мониторирование ЭКГ и др.; ответ на терапию. При различных заболеваниях сердца кашель имеет свои особенности. При митральном стенозе кашель приступообразный и сухой, сопровождается затрудненным дыханием, возможно кровохарканье. При хронической левожелудочковой недостаточности – изнуряющий, громкий кашель, бывает чаще вечером, появляется в горизонтальном положении, сопровождается удушьем. После откашливания может наступить облегчение. При застое в малом круге кровообращения кашель раздражающий, сухой, может появляться «ржавая» мокрота с примесью коричневых включений (бурая индурация легких). Кашель может присутствовать при поражении средостения, что связано с давлением извне на трахею или крупные бронхи, может являться следствием раздражения блуждающего или левого возвратного нерва. Среди причин поражения средостения выделяют: аневризму дуги аорты, расширение легочной артерии, значительное увеличение левого предсердия при митральном стенозе, двойную дугу аорты. Кашель при этом, как правило, сухой, мучительный, громкий, лающий, судорожный. При повреждении возвратного нерва также может присутствовать «хрипение». В последующем при параличе голосовых связок кашель исчезает.

Наличие кашлевых рецепторов в пищеводе, диафрагме и желудке приводит к необходимости проводить дифференциальную диагностику кашля с грыжей пищеводного отдела диафрагмы, ГЭРБ, постхолецистэктомическим

синдромом, поддиафрагмальным абсцессом и др. К кашлю могут приводить метаболические расстройства и диффузные болезни соединительной ткани: респираторный оксалоз, подагра, синдром Шегрена. Среди ятрогенных причин необходимо выделить обследования, сопровождающиеся механическим воздействием на рецепторы: бронхоскопия, ларингоскопия, анестезиологическое пособие, также последствия применения кислорода, вдыхание порошковых лекарственных веществ, «капотеновый кашель». Если кашель обусловлен приемом ИАПФ, то после их отмены кашель прекращается. Некоторые эндокринные заболевания приводят к изменению состояния слизистой глотки – гипотиреоз, сахарный диабет, что обнаруживает при обследовании отоларинголог и для уточнения диагноза направляет на консультацию к эндокринологу. Особую трудность дифференциальной диагностики представляет хронический кашель длительностью более 8 недель. Среди основных причин выделяют ГЭРБ, синдром постназального затека, бронхиальную астму (кашлевой вариант), ХОБЛ, «капотеновый кашель». Эти заболевания составляют до 90% причин хронического кашля [4]. У 25% больных с кашлем имеются одновременно две или три причины для кашля [7]. Например, у коморбидных пациентов фактор риска курение может обуславливать развитие ХОБЛ, ХСН, ГЭРБ.

Курение является ведущим фактором риска развития ХОБЛ. Расчет индекса курильщика, учитывающего количество выкуриваемых сигарет в сутки и стаж курения, позволяет с высокой вероятностью предположить наличие ХОБЛ. Золотым стандартом обследования, подтверждающим диагноз ХОБЛ, является исследование функции внешнего дыхания. Параллельное проведение теста на обратимость обструкции дыхательных путей позволяет провести дифференциальную диагностику между ХОБЛ и бронхиальной астмой. Одним из заболеваний, достаточно сложным для диагностики, является трахеобронхиальная дискинезия. В результате слабости эластического каркаса трахеи и крупных бронхов при вдохе происходит пролабирование стенок воздухоносных путей. Клинически это проявляется кашлем и приступами удушья, что имитирует клинику бронхиальной астмы. Диагноз «трахеобронхиальная дискинезия» подтверждается с помощью фиброbronхоскопии.

Еще одним заболеванием дыхательных путей, приводящим к хроническому кашлю, является коклюш. Это заболевание является инфекционным, сопровождается приступообразным кашлем длительностью до 3 месяцев и более. Наличие возбудителя на поздних этапах подтверждает нарастание титра антител к коклюшу. В анамнезе также возможно указание на контакт с больным с однотипными проявлениями заболевания и отсутствие наличия вакцинации против коклюша.

Внелегочные причины хронического кашля предполагают дополнительное консультирование смежных специалистов и проведение специальных методов обследования. В то же время сбор анамнеза может помочь поставить предварительный диагноз. Так, синдрому постназального затека, как правило, предшествует синусит или ринит раз-

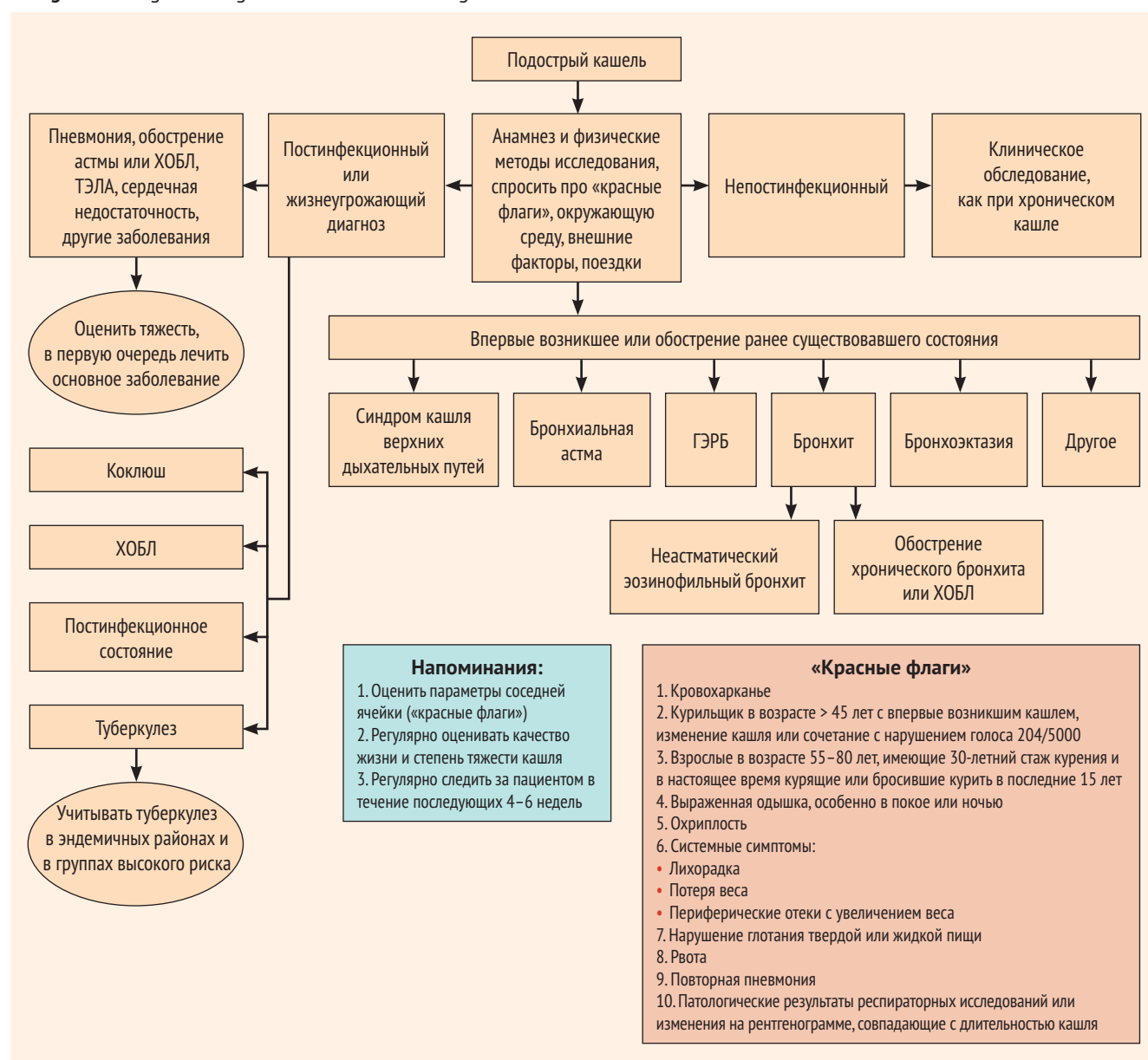
личной этиологии, больные могут субъективно ощущать стекание секрета по задней стенке глотки, кашель усиливается в положении лежа. Диагноз ставится на основании проведенной риноскопии или фарингоскопии. При ГЭРБ кашель также усиливается в положении лежа или при наклонах, особенно после еды; прослеживается связь с перееданием; часто сопровождается изжогой, кашель может уменьшаться на фоне приема антирефлюксной терапии. Диагноз ГЭРБ устанавливается после проведения эзофагогастроскопии и суточной pH-метрии пищевода.

Американская коллегия специалистов торакальной медицины на страницах журнала CHEST представила рекомендации по классификации кашля у взрослых и алгоритмы диагностики [3]. Согласно рекомендациям наиболее частыми причинами острого кашля являются

респираторные инфекции с вирусным возбудителем. Вирусная инфекция может осложняться пневмонией или являться причиной обострения хронических заболеваний, таких как астма и ХОБЛ. Особо выделяются состояния, являющиеся потенциально опасными для жизни. В первую очередь это туберкулез. Этот диагноз всегда требует настороженности в эндемичных районах или группах высокого риска, даже если рентгенограммы в норме.

У пациента с подострым кашлем рекомендуется в первую очередь исключить жизнеугрожающие состояния: туберкулез, рак легких, ТЭЛА и др. Подострый кашель может быть обусловлен обострением ХОБЛ, синдромом кашля верхних дыхательных путей (UACS) либо сохраняться после перенесенной вирусной инфекции верхних дыхательных путей (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Алгоритм поиска причин подострого кашля у взрослых
● **Figure 1.** Diagnostic algorithm for subacute cough in adults



Наиболее частыми причинами хронического кашля являются синдром кашля верхних дыхательных путей (UACS) при риносинусите, бронхиальная астма, ГЭРБ, неастматический эозинофильный бронхит, возможна комбинация этих четырех состояний. Кроме того, хронический кашель может наблюдаться при бронхолитах, фарингеальной дисфункции, раке легких, туберкулезе, кашле, обусловленном приемом лекарственных препаратов (например, ингибиторы АПФ), бронхоэктатической болезни, атопическом кашле, экстрапульмональных причинах, а также выделяют необъяснимые причины. При хроническом кашле всегда необходимо дообследование для установления причины. Для исключения сердечно-сосудистой патологии проводят ЭКГ, ЭХО КГ, суточное мониторирование ЭКГ; для исключения неастматического эозинофильного бронхита – исследование мокроты на эозинофилию и т.д.

При всех видах кашля необходимо особенно внимательно отнестись к «симптомам тревоги», исключить состояния, потенциально угрожающие жизни, – это в первую очередь рак легкого. Эти симптомы выделяют «красными флагами». Среди них: кровохарканье; факт курения у пациента старше 45 лет с вновь выявленным кашлем, изменением типа кашля или сопутствующие нарушения голоса; факт курения у пациента 55–80 лет, с индексом курения 30 пачка/лет, который продолжает курить или бросил в течение последних 15 лет; видимая глазом одышка, особенно в покое и ночью; охриплость; системные симптомы – лихорадка; потеря веса; периферические отеки с повышением веса; проблемы с глотанием во время еды или питья; рвота; рецидивирующая пневмония; отклонения в респираторных исследованиях и/или Rg грудной клетки, совпадающие с продолжительностью кашля. При состояниях, отмеченных «красным флагом», следует максимально быстро дообследовать пациента для установления заболевания. При необходимости проводят компьютерную томографию, бронхоскопию и другие обследования (рис. 2).

Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physicians, CHEST) подготовила четыре практических руководства с алгоритмом обследования при хроническом кашле различного генеза.

I. Руководство CHEST «Производственные и экзогенные факторы у взрослых с хроническим кашлем» определяет следующий алгоритм:

- По результатам изучения документов с производства определить наличие и вид вредных факторов, превышение допустимых санитарных норм. Также оценивается длительность воздействия вредных факторов.

- Определить взаимосвязь начала заболевания с факторами воздействия.

- Исключить у больного ХОБЛ, обусловленную курением и БА.

- По возможности подтвердить взаимосвязь заболевания с воздействием производственных факторов лабораторно-инструментальным обследованием: аллергопробы, исследование мокроты, провокационные пробы во время

спирометрии, специфические пробы на производственные факторы: кожные пробы, специфические сывороточные антитела IgE, IgG и др. Для определения причинно-следственной связи клиническое обследование проводят до и после вредного воздействия (до и после рабочего дня, или после выходных, или после отпуска).

- Лечение хронического кашля производственного генеза рекомендовано проводить с участием врача-профпатолога.

II. Руководство CHEST «Хронический кашель у взрослых, вызванный гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью». ГЭРБ входит в число самых распространенных причин хронического кашля. При выявленной ГЭРБ (ЭФГС, манометрия пищевода и pH-метрия) лечение проводят согласно рекомендациям гастроэнтерологов:

- Немедикаментозные методы лечения: соблюдение диеты с дробным питанием, ограничением объема пищи, снижением калорий (для похудения), ограничение приема еды перед сном; сон с приподнятым изголовьем кровати, исключение наклонов после приема пищи и др.

- Медикаментозное лечение: ингибиторы протонной помпы, прокинетики, альгинаты и др.

На фоне соблюдения лечения симптом кашля купируется через 3 месяца, а при отсутствии эффекта рекомендовано рассмотреть возможность хирургических методов лечения. При выраженном нарушении моторной функции пищевода хирургическое лечение нецелесообразно.

III. Руководство CHEST «Лечение необъяснимого хронического кашля».

Американские специалисты отдельно выделили понятие необъяснимого хронического кашля. В эту категорию попадают всесторонне обследованные пациенты с хроническим кашлем согласно руководствам и рекомендациям по заболеваниям с невыявленной этиологической причиной. Пациентам рекомендовано также исключить наличие гиперреактивности бронхов, эозинофильного бронхита, оценить эффективность применения кортикостероидов. В качестве терапии «**необъяснимого хронического кашля**» предлагается использовать **немедикаментозное лечение** (мультимодальная логопедическая терапия – приемы подавления кашля, дыхательные упражнения), ИГКС, нейромодуляторную терапию (амитриптилин, габапентин).

IV. Руководство CHEST «Кашель у спортсменов».

Наиболее частой причиной кашля у спортсменов являются бронхиальная астма, включая обусловленную физическим напряжением, инфекционные заболевания органов дыхания, синдром постназального затека, воздействие экзогенных факторов, связанных с видом спорта и с условиями спортивных тренировок. Для диагностики необходимо проведение общеклинического обследования, исследования функции внешнего дыхания с провокационными пробами и пробой на обратимость обструкции, аллергопробы. Лечение должно быть направлено на основное заболевание. Применяемые препараты должны соответствовать антидопинговым правилам и по возможности не оказывать влияние на процесс тренировок.

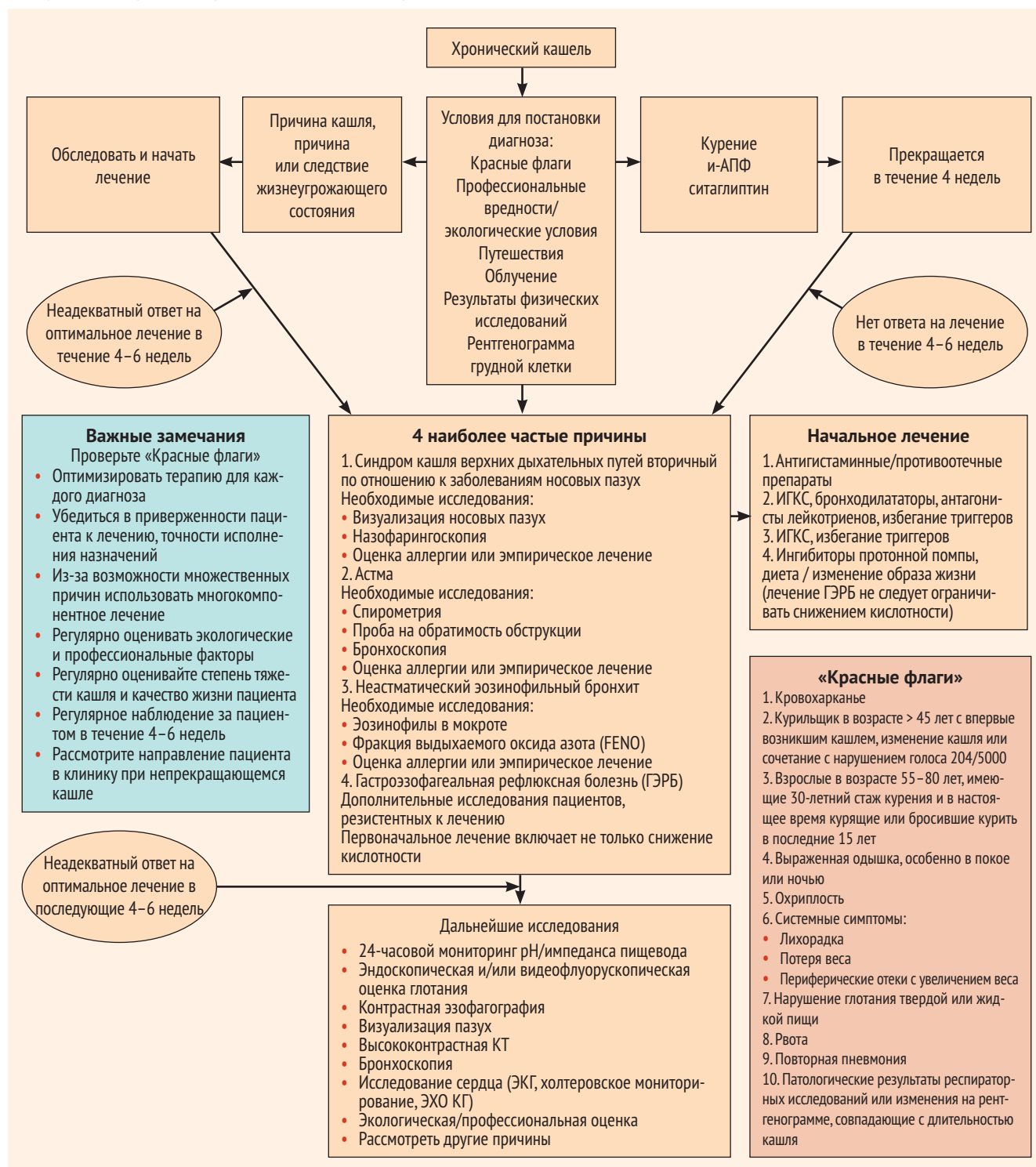
Лечение кашля, в т. ч. хронического, должно включать в первую очередь патогенетическую терапию основного заболевания. Купирование кашля является симптоматической терапией.

Препараты от кашля, подавляющие кашлевой рефлекс, разделяют по механизму на центрального действия

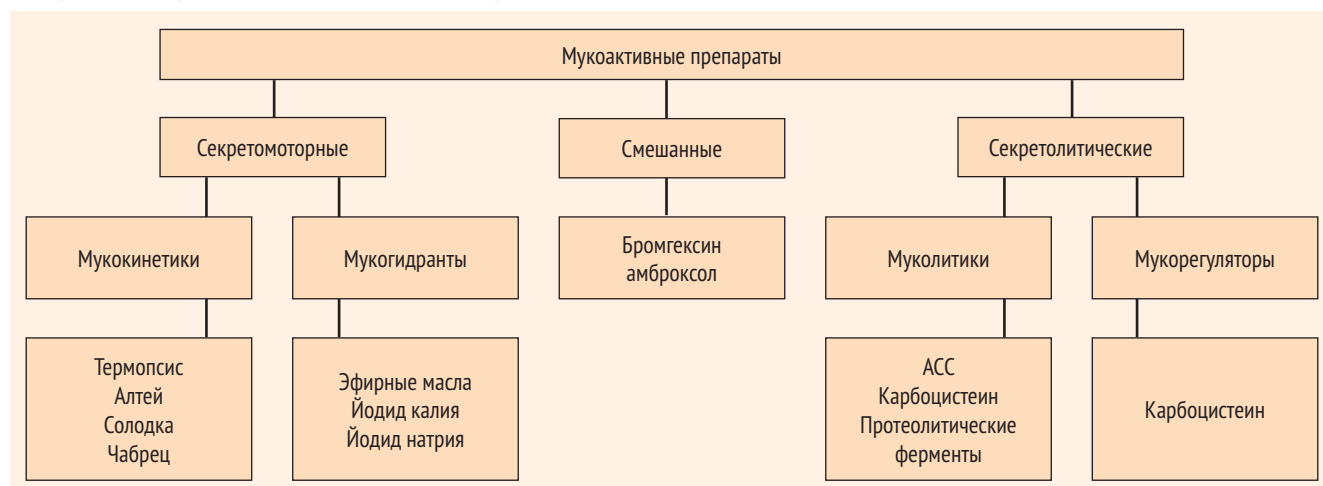
(опиоидные и неопиоидные) и периферического действия. Препараты центрального действия подавляют кашлевой центр в центральной нервной системе (продолговатом мозге). Опиоидные препараты одновременно с кашлевым центром подавляют и дыхательный центр продолговатого мозга, вызывают привыкание. Первым

● **Рисунок 2.** Алгоритм поиска причин хронического кашля у взрослых

● **Figure 2.** Diagnostic algorithm for chronic cough in adults



● **Рисунок 3.** Препараты, применяемые для лечения продуктивного кашля
 ● **Figure 3.** Drugs used to treat productive cough



препаратом, используемым для купирования кашля, был кодеин. Сейчас в основу опиоидных препаратов также входит кодеин или подобные ему вещества: дионин, димеморфан, декстрометорфан, морфолинэтилморфин. Неопиоидные противокашлевые препараты центрального действия подавляют только кашлевой центр, не вызывают привыкания, не изменяют двигательную активность желудочно-кишечного тракта. К ним относятся: бутамират, глауцин, окселадин, пентоксиверин. Для терапии кашля используют комбинированные препараты, которые за счет дополнительных компонентов имеют не только противокашлевой, но и другие эффекты: бутамират + гвайфенезин – одновременно улучшают разжижение и выведение мокроты; декстрометорфан + парацетамол, декстрометорфан + сальбутамол – обладают дополнительным бронхорасширяющим эффектом.

Противокашлевые препараты периферического действия оказывают влияние на слизистую оболочку дыхательных путей, снижая ее раздражение, расширяют гладкие мышцы в стенках бронхов, уменьшая бронхоспазм, обладают противовоспалительной активностью:

- а) преноксидиазин, леводропропизин, типепидин – блокируют периферические звенья кашлевого рефлекса;
- б) лидокаин, дикаин, бензокаин – местные анестетики, снижают чувствительность слизистой, уменьшают ее раздражение;
- в) лакрица, экстракт эвкалипта, глицерин – обволакивающее действие.

К препаратам со смешанным механизмом действия относится ренгалин. Ренгалин – это препарат, содержащий несколько релиз-активных компонентов на основе антител к биологически активным молекулам: релиз-активные антитела к морфину, релиз-активные антитела к брадикину, релиз-активные антитела к гистамину. Препарат регулирует кашлевой рецептор, изменяет тонус гладкой мускулатуры, обладает противовоспалительным и бронхолитическим эффектами.

При продуктивном кашле подходы к терапии меняются. При наличии мокроты подавление кашлевого рефлекса не проводится во избежание нарушения эвакуации мокроты из бронхов. Назначаются секретолитические и секретомоторные препараты (рис. 3).



Поступила/Received 08.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Дифференциальный диагноз. Кашель. *Consilium medicum*. 2004;06(10):4-17. [Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. Differential diagnosis. Cough. *Consilium Medicum*. 2004;06(10):4-17.] (In Russ).
2. Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности. *Пульмонология*. 2015;25(2):224–228. [Chikina S.Yu. Cough hypersensitivity syndrome. *Pulmonologia*. 2015;25(2):224–228.] (In Russ).
3. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Jan 10;153(1):196–209.
4. Favre L., Dreher T., Leuenberger Chronic cough: practical aspects *P. Rev. Med. Suisse*. 2006 Nov 15;2(87):2605–2609.
5. French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E., Adams T.M. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1123–31. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1123>.
6. Gibson P., Chang A., Glasgow N. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010 Mar 1;192(5):265–71.
7. Holmes R.L., Fadden C.T. Evaluation of the patient with chronic cough. *Am Fam Physician*. 2004 May 1;69(9):2159–2166.
8. Li B.K., Lai K.F. The epidemiology of chronic cough. *Chin J Tuberc Respir Dis (Chin)*. 2010;33:62–66.

Функциональная диспепсия:

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ РИМСКИХ КРИТЕРИЕВ IV

Р.Г. МЯЗИН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

Информация об авторе:

Мязин Роман Геннадиевич – к.м.н., врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт высшей квалификационной категории, кафедра пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8442) 98-92-95; e-mail: naclo@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Современное лечение функциональной диспепсии (ФД) на основании Римских критериев IV пересмотра включает в себя применение лекарственных препаратов, достоверно устраняющих клинические проявления болезни и обладающих хорошей переносимостью при их использовании.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, Римские критерии IV, диагностика, лечение

Для цитирования: Мязин Р.Г. Функциональная диспепсия: современные аспекты диагностики и лечения с позиций Римских критериев IV. Медицинский совет. 2019; 6: 82-85. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-82-85>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Functional dyspepsia:

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT FROM THE POSITIONS OF THE ROME CRITERIA IV

Roman G. MYAZIN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Vologograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 400131, Russia, Volgograd, Ploschad Pavshikh Boitsov, 1

Author credentials:

Myazin Roman Gennadyevich – PhD, gastroenterologist, therapist of high graduate category, propaedeutic of internal diseases department of Volgograd State Medical University Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; 8 (8442) 98-92-95; e-mail: naclo@mail.ru

ABSTRACT

Modern therapy of functional dyspepsia (FD) based on the Rome criteria for revision IV includes the use of drugs that reliably eliminate clinical manifestations of the disease and are well tolerated in their use.

Keywords: functional dyspepsia, Rome criteria IV, diagnosis, treatment

For citing: Myazin R.G. Functional dyspepsia: modern aspects of diagnosis and treatment from the positions of the rome criteria IV. Meditsinsky Sovet. 2019; 6: 82-85. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-82-85>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Функциональные гастроинтестинальные симптомы известны практикующим врачам уже на протяжении нескольких столетий. Причинами функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) являются нарушения координации центральной нервной системы, что формирует висцеральную гиперчувствительность с нарушением моторики ЖКТ, изменением слизистого защитного барьера, системы иммунитета и состава микрофлоры кишечника (рис. 1) [1].

В структуре ФГИР одной из наиболее часто встречающихся форм является функциональная диспепсия.

Функциональная диспепсия (ФД) определяется как комплекс клинических симптомов – боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в подложечной области после еды и раннее насыщение, возникшие не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза и отмечающиеся в течение последних 3 месяцев [2]. Согласно данным медицинской статистики, в мире ФД страдает от 10 до 30% населения трудоспособного возраста, чаще женщины [3].

ФД подразделяется на два подвида: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром боли в эпигастальной области (СБЭ). Диагноз «ФД» ставится после исключения органической патологии ЖКТ: язвенной болезни, НПВС-гастропатии, рака желудка и др.

В конце 1980-х гг. при поддержке ведущих гастроэнтерологов мира была создана общественная организация: «Римский фонд». Ее основной целью стало изучение патофизиологии ФГИР, разработка классификации, диагностических критериев и алгоритмов ведения больных. Для диагностики ФГИР были разработаны 4 версии так называемых Римских критериев (Rome Criteria), которые были опубликованы в 1994, 1999, 2006 и 2016 гг. соответственно.

Последние Римские критерии IV пересмотра (2016) именуют функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта «расстройствами взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом (disorders of gut-brain interaction)» [4]. Диагноз «ФД» рекомендовано ставить, ориентируясь на соответствие жалоб больного Римским критериям при отсутствии «симптомов тревоги» [5]. Важным дополнением для практикующего врача в Римских критериях IV служит указание, что «разные варианты ФД (ПДС и СБЭ) могут сочетаться друг с другом, а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и синдромом раздраженного кишечника (СРК)». Это служит основанием для постановки нескольких самостоятельных диагнозов и

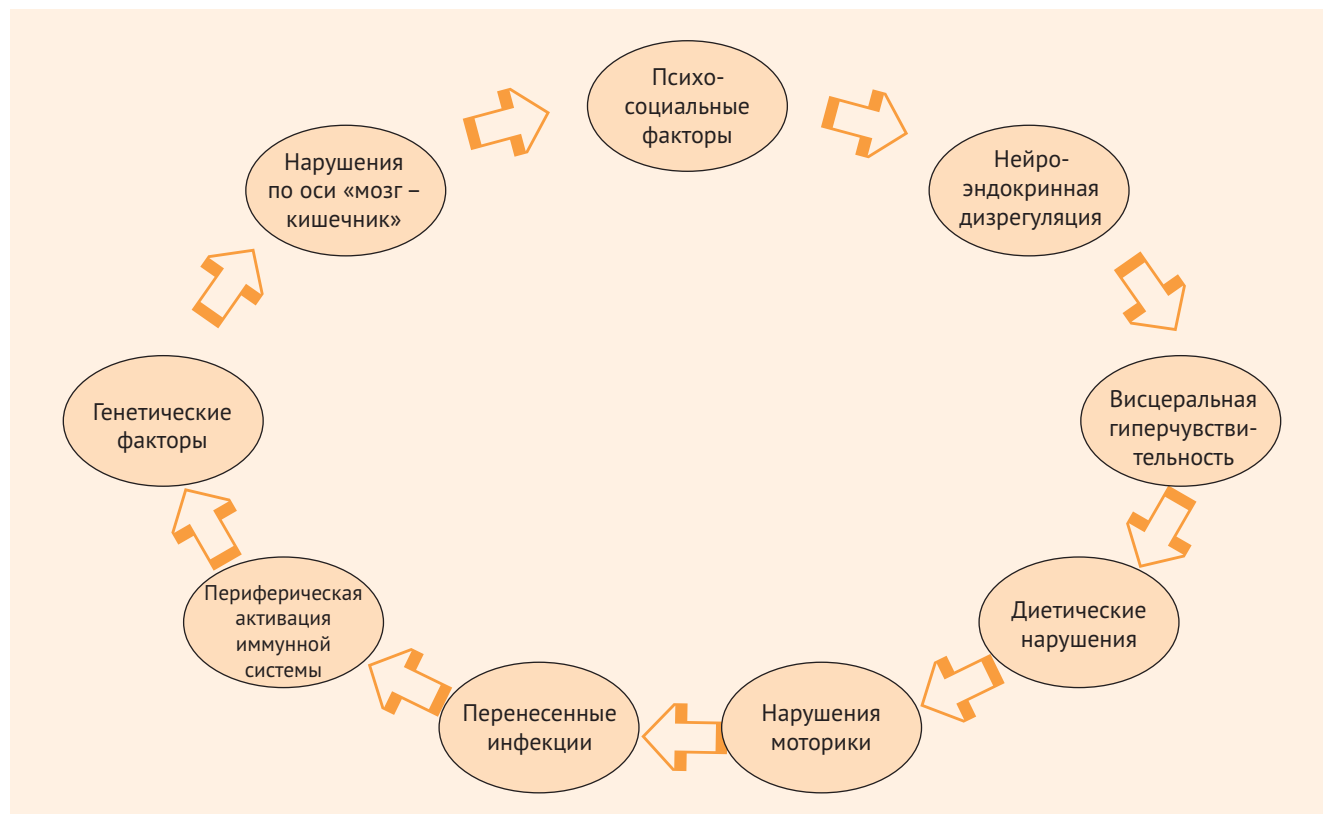
применения соответствующей диагностической и терапевтической тактики. Также, согласно Римским критериям IV, врач вправе рассматривать тошноту и отрыжку как «возможные дополнительные признаки ФД», что облегчает формулировку диагноза.

Патогенез ФД, согласно Римским критериям IV, является комплексным, включая ряд патофизиологических факторов [6]. К ним относятся:

- нарушение эвакуаторной функции желудка (замедленное опорожнение у 25–35% больных и ускоренное – менее чем у 5% пациентов с ФД);
- расстройства аккомодации желудка (способности фундального отдела расслабляться после приема пищи) наблюдаются примерно у 30% пациентов с ФД;
- гиперчувствительность желудка и двенадцатиперстной кишки к растяжению, а также по отношению к соляной кислоте и липидам;
- перенесенные инфекции;
- воспаление двенадцатиперстной кишки низкой степени активности;
- повышение проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и увеличение содержания эозинофилов в ней (дуоденальная эозинофилия).

Диагноз «ФД» сегодня выставляется на основании жалоб и истории развития заболевания, отсутствия «симптомов тревоги» и ятрогенных факторов. Гастродуоденоскопию рекомендовано проводить всем пациентам, у которых выявляются «симптомы тревоги» [5].

- **Рисунок 1.** Схема патогенеза развития функциональных гастроинтестинальных расстройств (по Drossman D.A., 2016)
- **Figure 1.** Diagram of the pathogenesis of the development of functional gastrointestinal disorders (according to Drossman D.A., 2016)



Поскольку функциональные заболевания ЖКТ характеризуются нарушением взаимодействия ЦНС и периферического звена нервной системы, обеспечивающего деятельность органов ЖКТ, на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях, то, по Римским критериям IV, эти заболевания являются классическими психосоматозами [4, 7]. В связи с этим нередко у пациентов с ФД диагностируются тревожность и депрессия. Для диагностики тревожно-депрессивных расстройств при ФД используются специальные опросники [8, 9].

Со стороны пациентов причиной недостаточного выявления депрессий и тревожных расстройств у пациентов с патологией ЖКТ является фиксация больных на физических аспектах своего состояния. Со стороны врачей – снижение внимания к психологическим аспектам состояния соматических пациентов. Для субъективной оценки пациентами степени боли, дискомфорта, а также качества жизни используются простая описательная шкала интенсивности боли, числовая шкала боли, визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и др. (рис. 2) [10, 11].

Диагностическими критериями постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС) является возникающее несколько раз в неделю беспокоящее больного чувство полноты (тяжести в эпигастрии) после еды при приеме обычного объема пищи и (или) чувство быстрой насыщаемости, не дающее завершить прием пищи. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью [12–18].

Синдром боли в эпигастральной области (СБЭ), характерный для функциональной диспепсии, проявляется периодическими болями или жжением (как минимум умеренной интенсивности) с частотой не менее одного раза в неделю. Боль негенерализованная, имеет четкую эпигастральную локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Признаков нарушения функ-

ции желчного пузыря и сфинктера Одди не наблюдается. Дополнительными критериями СБЭ служат жгучий характер боли без ретростерального компонента, связь болевого синдрома с приемом пищи или возникновение боли натощак, а также сопутствующий постпрандиальный синдром [6–13].

При сборе анамнеза у пациентов с ФД целесообразно учитывать специфические жалобы, которые пациенту предлагается оценить по шкале выраженности симптомов в баллах от 0 до 3 [16]:

- 3 балла – симптом был сильно выражен, его выраженность значительно осложняла обычную жизнедеятельность пациента;
- 2 балла – выраженность симптоматики была умеренной, однако наличие симптомов влияло на повседневную активность пациента;
- 1 балл – выраженность симптомов была слабой, на обычную жизнедеятельность пациента не влияла;
- 0 баллов – симптоматика отсутствовала.

При этом во время повторного визита пациента для оценки эффективности проводимого лечения значения выраженности каждого симптома должны уменьшиться либо исчезнуть.

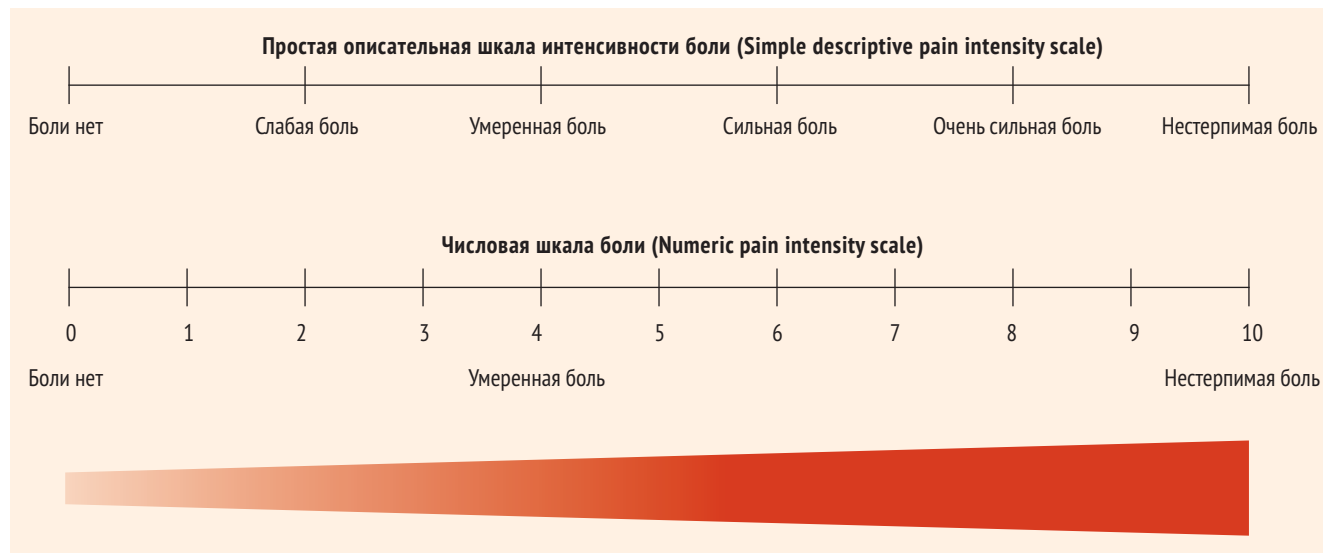
Лечение пациентов с ФД включает проведение общих мероприятий, таких как нормализация образа жизни, диетические рекомендации (частое дробное питание с ограничением содержания жиров), отказ от кофе, курения, алкоголя и приема НПВП.

Римские критерии IV рекомендуют включать в комплекс лечебных мероприятий ФД психотерапию [5].

Проведение лекарственной терапии определяется вариантом течения ФД. При синдроме боли в эпигастрии в качестве препаратов первого выбора целесообразно назначение антисекреторных препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП), в том числе в режиме «по требованию». Возможно применение антацидных средств,

● **Рисунок 2.** Шкалы оценки интенсивности боли и дискомфорта при ФД

● **Figure 2.** Scale for assessment of pain and discomfort intensity in functional dyspepsia



проводящееся в комплексе с ИПП. Однако применение ИПП не приносит успеха при постпрандиальном дистресс-синдроме. При данном варианте ФД лечение необходимо начинать с назначения прокинетики.

В качестве прокинетики в настоящее время чаще всего применяются антагонисты дофаминовых рецепторов (домперидон), а также препараты с комбинированным механизмом действия (итоприд гидрохлорид). За счет блокады дофаминовых рецепторов повышается тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливается сократительная способность желудка, что препятствует его релаксации, ускоряет эвакуацию пищи из желудка, улучшает гастродуоденальную координацию, оказывает противорвотное действие.

Перспективным препаратом в лечении ФД является акотиамида (Z-338), который, будучи ингибитором ацетил-

холинэстеразы, улучшает аккомодацию фундального отдела и опорожнение желудка и уменьшает выраженность симптомов ПДС.

Для лечения нарушений аккомодации фундального отдела желудка рекомендованы агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов (тандоспирон, буспирон), агонист 5-HT_{1B/D}-рецепторов (суматриптан), растительные средства. Возможно также применение средств патогенетической терапии функциональных нарушений ЖКТ [6].

Таким образом, основываясь на положениях Римских критериев IV в диагностике и лечении функциональной диспепсии и используя последние достижения в разработке новых методов терапии ФД, уже сегодня можно достичь значительного прогресса в лечении этой патологии.



Поступила/Received 22.07.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tackylailey N., Camillen M. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466-79.
2. Ткач С.М. Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии: Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Гастроэнтерология*. www.Gastroscan. 29.06.2016. [Tkach S.M. The most anticipated event of the year in gastroenterology: Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterologiya*. www.Gastroscan. June 29, 2016.] (In Russ).
3. Houghton L.A., Heitkemper M., Crowell M.D. et al. Age, gender and women's health and patient. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1332-43.
4. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61.
5. Rome IV – Functional Gastrointestinal disorders: disorders of gut-brain interaction. Fourth Edition. 2016.
6. Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колонпроктол*. 2016;26(4):124-128. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A. New Rome IV criteria for functional dyspepsia revision. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Gepatol. Kolonproktol* 2016;26(4):124-128.] (In Russ).
7. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L., et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
8. Трегубов И.Б., Бабин С.М. Гиссенский опросник соматических жалоб. СПб., 1992. 23 с. [Tregubov I.B., Babin S.M. Giessen somatic complaints questionnaire. SPb., 1992. 23 p.] (In Russ).
9. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: ЛенНИИ физич. культуры, 1976. 65 с. [Khanin Yu.L. Summary guide for using Spielberger reactive and personal anxiety scale. L.: LenNII Fizich. Kultury, 1976. 65 p.] (In Russ).
10. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960;23:56-62.
11. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr. Scand*. 1983;67:361-370.
12. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская К.И. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии. М.: Триада, 2000:1-7. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Baranskaya K.I. Guidelines for examination and treatment of patients with dyspepsia syndrome. М.: Triad, 2000: 1-7.] (In Russ).
13. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Эффективность применения Ганатона (итоприда гидрохлорида) в лечении больных функциональной диспепсией. *Фарматека*. 2009;13:1-4. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. Efficacy of Ganaton (itopride hydrochloride) in the treatment of patients with functional dyspepsia. *Pharmateca*. 2009;13:1-4.] (In Russ).
14. Пиманов С.И., Михайлова Н.А., Стояков А.М., Ляховская Н.В., Макаренко Е.В. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка. *Медицинские новости*. 2000;4:39-43. [Pimanov S.I., Mikhailova N.A., Stoyakov A.M., Lyakhovskaya N.V., Makarenko E.V. Violations of motor and evacuation activity of the stomach. *Meditsinskie Novosti*. 2000;4:39-43.] (In Russ).
15. Маев И.В., Самсонов А.А., Трухманов А.С., Голубев Н.Н., Иванченко Е.А. Эффективность использования итоприда гидрохлорида у больных функциональной диспепсией. *Фарматека*. 2008;2:1-8. [Maev I.V., Samsonov A.A., Trukhmanov A.S., Golubev N.N., Ivanchenko E.A. Efficacy of itopride hydrochloride in patients with functional dyspepsia. *Pharmateca*. 2008;2:1-8.] (In Russ).
16. Мязин Р.Г. Сравнение прокинетики итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией. *РМЖ*. 2010; 18, 6(370):355-359. [Myazin R.G. Comparison of prokinetics itopride and domperidone in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease and patients with functional dyspepsia. *RMJ*. 2010;18, 6(370):355-359.] (In Russ).
17. Мязин Р.Г. Методы современной коррекции функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Consilium Medicum, гастроэнтерология*. 2018;01:43-50. [Myazin R.G. Methods for modern correction of functional gastrointestinal disorders. *Consilium Medicum, gastroenterologiya*. 2018;01:43-50.] (In Russ).
18. Coiselti M., Tack I. Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS. London. 2002:7-26.

Неалкогольная жировая болезнь печени, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОЖИРЕНИЕМ: ВОЗМОЖНОСТИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Д.И. ТРУХАН, О.А. БИЛЕВИЧ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Билевич Ольга Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (3812) 73-33-37; e-mail: vaddi@list.ru

стационарного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (3812) 73-33-37; e-mail: vaddi@list.ru

РЕЗЮМЕ

В диагностике и последующей курации пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ожирением в настоящее время возрастает роль и значение врача первого контакта (терапевта и врача общей практики). В статье рассматривается диагностический алгоритм ожирения, основанный на классификации ААСЕ/АСЕ (2014), и возможности урсодезоксихолевой кислоты в рамках лечебно-профилактических рекомендаций у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с ожирением.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ожирение, лечебно-профилактические рекомендации, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Трухан Д.И., Билевич О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности урсодезоксихолевой кислоты. *Медицинский совет*. 2019; 6: 86-94. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-86-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease ASSOCIATED WITH OBESITY: FEATURES URSODEOXYCHOLIC ACID

Dmitry I. TRUKHAN, Olga A. BILEVICH

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 644099, Russia, Omsk, Lenina St., 12

Author credentials:

Trukhan Dmitry Ivanovich – Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair for Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for

Public Health of the Russian Federation; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru
Bilevich Olga Anatolyevna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair for Propaedeutics of Internal Diseases,

Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of Ministry for Public Health of the Russian Federation; tel.: +7 (3812) 73-33-37; e-mail: vaddi@list.ru

ABSTRACT

The diagnosis and management of patients with obesity and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now the role and importance of the first contact a doctor (therapist and general practitioner). The article discusses the diagnostic algorithm of obesity, based on the classification AACE / ACE (2014), and the possibility of ursodeoxycholic acid as part of treatment and prevention recommendations in patients with NAFLD associated with obesity.

Keywords: obesity, diagnostic algorithm, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), medical and preventive recommendations, Ursodeoxycholic acid

For citing: Trukhan D.I. Bilevich O.A. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: features ursodeoxycholic acid. *Meditinsky Sovet*. 2019; 6: 86-94. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-86-94>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Последние десятилетия ознаменовались существенным ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с изменением характера питания и образа жизни населения.

На официальном сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) констатируется, что в 2014 г. в

мире более 1,9 млрд взрослых имеют избыточный вес, а более 600 млн страдают ожирением [1].

Сходные данные получены в международном системном анализе (1769 отчетов, опросов, исследований) распространенности избыточного веса и ожирения за период 1980–2013 гг., которые наглядно продемонстрировали

увеличение в мире доли взрослых и детей с индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более. К настоящему времени свыше 1/3 взрослых в мире имеют избыточный вес – 36,9% мужчин и 38% женщин, а каждый десятый страдает ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) [2]. С учетом широкой распространенности ожирения в медицинской литературе в последнее десятилетие стал использоваться термин «globesity», подчеркивающий глобальность и значимость данного явления [2].

В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [2].

Параллельно с увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением наблюдается существенный рост сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета (СД), а среди заболеваний органов пищеварения – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В соответствии с данными ВОЗ [1], избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44% всех случаев СД 2 типа, до 23% случаев ишемической болезни сердца (ИБС). В большинстве европейских стран, по данным EASO (European Association for the Study of Obesity), следствием ожирения среди взрослого населения являются 80% случаев СД 2 типа, 35% ИБС и 55% артериальной гипертензии (АГ) [3].

Ожирение стало чрезвычайно дорогостоящей проблемой здравоохранения и с точки зрения экономики, и с точки зрения индивидуального и общественного здоровья, долголетия и психологического благополучия [1, 4, 5].

На сегодняшний день ожирение не считается только эстетической проблемой, вызванной переизбытком и отсутствием самоконтроля. ВОЗ и национальные/международные медицинские/научные общества рекомендуют рассматривать ожирение как хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани, в результате воздействия многочисленных экологических и генетических факторов – «adiposity-based chronic disease (ABCD)» [6]. Так, в соответствии с определением ASMBS (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) ожирение – хроническое, рецидивирующее, многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию жировой ткани на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [7].

По характеру распределения жира выделяют 2 основных типа ожирения: абдоминальное и глутеофemorальное. При абдоминальном типе основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (андроидный, или мужской, тип ожирения). При глутеофemorальном типе отмечается преимущественное отложение жира на бедрах и ягодицах (гиноидный, или женский, тип ожирения). При смешанном типе отмечается равномерное распределение жировых отложений во всем организме человека.

В 1950 г. ожирение было включено ВОЗ в Международную классификацию болезней (МКБ), а в качестве

● **Таблица 1.** Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 2004)
● **Table 1.** Classification of obesity by BMI (WHO, 2004)

Наличие и выраженность ожирения	ИМТ (кг/м ²)
Дефицит массы тела	< 18,5
Нормальная масса тела	18,5–24,9
Увеличение массы тела	25–29,9
Ожирение 1 степени	30–34,9
Ожирение 2 степени	35–39,9
Ожирение 3 степени – «болезненное (морбидное)» ожирение	≥ 40

основного критерия диагностики стал рассматриваться ИМТ (табл. 1). В настоящее время количественная оценка ожирения на основе ИМТ по-прежнему широко используется, поскольку является простым, легко воспроизводимым, надежным скрининговым критерием для оценки нормального, избыточного веса тела и ожирения.

В то же время исследования последнего десятилетия демонстрируют, что ИМТ не является достаточным критерием для прогнозирования развития и течения всех заболеваний/состояний, ассоциированных с ожирением и избытком массы тела. Так, в ряде проспективных исследований по оценке влияния избыточного ИМТ и ожирения на показатели смертности получены неоднозначные результаты, в частности, свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов с избыточным ИМТ и небольшим ожирением по сравнению с нормальным и сниженным ИМТ.

Поэтому в настоящее время активно обсуждается вопрос поиска дополнительных критериев оценки имеющегося у пациента ожирения. Так, новый алгоритм диагностики ожирения [8], предложенный в рекомендациях AACE/ACE, 2014 (American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology), включает в себя два компонента: а) оценку ИМТ с коррекцией на этнические особенности для выявления лиц с повышенным количеством жировой ткани и б) оценку значения ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением состояний, заболеваний или осложнений (табл. 2).

● **Таблица 2.** Классификация ожирения AACE/ACE(2014) [8]
● **Table 2.** Classification of obesity AACE/ACE (2014) [8]

Стадия ожирения	ИМТ (кг/м ²)	Ассоциированная с ожирением патология
Избыточный вес	≥ 25	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	≥ 30	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1 стадии	≥ 25	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, легкой или средней степени выраженности
Ожирение 2 стадии	≥ 25	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, тяжелой степени

К ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям относятся: метаболический синдром (МС), нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2 типа, дислипидемия, АГ, НАЖБП, ГЭРБ, ночное апноэ, остеоартроз, затруднение/неспособность активно двигаться, синдром поликистозных яичников, стрессовое и urgentное недержание мочи, психологические расстройства / стигматизация [8].

Ориентация на возможные проблемы пациентов, которые могут быть связаны с повышением ИМТ, имеет более активную профилактическую направленность по сравнению с простой констатацией уровня ИМТ. Прежде всего это относится к пациентам с ИМТ ≥ 25 кг/м², у которых уже присутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением. Определенная либерализация подхода к пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², у которых на данный момент обследования отсутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением (ожирение 0 стадии), весьма относительна, поскольку «стадия 0» не гарантирует развитие у пациента в дальнейшем связанных с ожирением состояний/заболеваний или осложнений и, соответственно, последовательный переход в стадии 1 и 2. Наличие позитивного посыла в связи с отсутствием проблем, связанных с повышением ИМТ, является дополнительным фактором для выполнения пациентом профилактических рекомендаций для предупреждения в будущем возникновения проблем, связанных с ожирением [9, 10].

Диагностический алгоритм ожирения на основе классификации ААСЕ/АСЕ (2014) включает ряд последовательных этапов: на 1-м этапе врач первого контакта (терапевт или врач общей практики) проводит антропометрический скрининг, включающий определение ИМТ и измерение окружности талии (ОТ); на 2-м этапе врач первого контакта на основе клинического осмотра и рутинных лабораторно-инструментальных исследований проводит скрининг состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением; при их выявлении на 3-м этапе для оценки выраженности изменений обследование целесообразно проводить совместно с врачом соответствующей специализации; профилактические и лечебные рекомендации пациентам с ожирением 1 и 2 стадий на 4-м этапе должны быть даны не только врачом первого контакта, но и эндокринологом, кардиологом и другим врачом соответствующей специальности [9, 10].

Таким образом, формируется переход от оценки ожирения на основе ИМТ («ИМТ-ориентированный подход») к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний («подход, ориентированный на осложнения»).

Одним из наиболее часто ассоциированных с ожирением патологических состояний является МС, характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Базисным критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин). К дополнительным критериям

МС относятся: уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет < 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет < 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [11].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать НАЖБП в качестве печеночного компонента МС [12–14].

В настоящее время понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий:

- жировую дистрофию (стеатоз печени),
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

Первичная НАЖБП, как правило, ассоциирована с ожирением и эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Так, НАЖБП существенно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями жирового и углеводного обмена: у 90% пациентов с ожирением [15] и дислипидемией [16, 17], у 3 из 5 пациентов с СД 2 типа [18, 19]. НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [20, 21], СД 2 типа, хронической болезни почек и колоректального рака [14, 22].

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний в США и странах Западной Европы. В общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран распространенность НАЖБП варьирует в различных эпидемиологических исследованиях в пределах 20–35% (в среднем 25%), а в некоторых этнических группах, например, среди испаноязычных людей, достигает 45% [23]. Распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом [20].

В США с 1988 по 2008 г. в рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys была изучена распространенность хронических болезней печени (ХБП) [24]. За период наблюдения распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди ХБП увеличилась с 46,8% до 75,1%. При этом параллельно росту распространенности НАЖБП отмечен

рост распространенности ожирения, инсулинорезистентности, СД 2 типа и АГ.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) имеет место у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всех взрослых). Чаще НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет (в 60–75% случаев) [25]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяет предполагать, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ.

В России, по данным большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции DIREG_L_01903 (2007) под руководством академика В.Т. Ивашкина, включившего в себя более 30 тыс. амбулаторных пациентов врачей первого контакта, НАЖБП была зарегистрирована у 27% пациентов. Из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3%, а стеатогепатит и цирроз, соответственно, в 16,8 и 2,9% случаев. При этом о наличии данного заболевания знал лишь 1% из обследованных лиц [12, 26].

В конце 2015 г. экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Национального интернет-общества специалистов по внутренним болезням подведены итоги всероссийского эпидемиологического исследования распространенности НАЖБП DIREG2, проводившегося в 16 городах России в 2013–2014 гг. Участниками исследования стали более 50 тыс. пациентов и более 1000 гастроэнтерологов, терапевтов и педиатров, ведущих амбулаторный прием. По результатам исследования НАЖБП выявлена у 37,3% участников. При этом отмеченный рост заболеваемости приходится в первую очередь на группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. К основным факторам риска развития НАЖБП отнесены: ИМТ > 27 кг/м², ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Факторы риска выявлены у 92% пациентов с НАЖБП [27, 28].

Главной клинической особенностью течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) является малосимптомность. Симптомы НАЖБП неспецифичны и свидетельствуют лишь о самом факте поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести [29, 30].

Астения (общая слабость, повышенная утомляемость и пр.) является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать, по данным литературы, 75% случаев. Другие характерные для ХБП симптомы у большинства пациентов чаще всего отсутствуют.

Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют избыточную массу тела, на 10–40% превышающую идеальную (ИМТ >

30 кг/м²). При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена.

Частой составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) – до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи [31, 32].

При лабораторных исследованиях возможно выявление синдромов цитолиза и холестаза [33, 34]. Синдром цитолиза при НАЖБП проявляется повышением активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в 2–3 раза и аспартатаминотрансферазы (АСАТ) в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АСАТ/АЛАТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АСАТ/АЛАТ, превышающее 3, обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше 1 – у 40 % пациентов.

Синдром холестаза: гипербилирубинемия в пределах 25–35 ммоль/л имеет место в 12–17% случаев, чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) умеренно повышена у 40–60% пациентов. У 30–60% больных НАСГ возможно повышение активности ЩФ и гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), обычно не более чем до 2 норм.

Мезенхимально-воспалительный синдром, или синдром воспаления, не является характерным для НАСГ, однако возможно выявление гипергаммаглобулинемии у 13–30% больных, антител к ядерному антигену в титре 1:40 – 1:320 – у 40% больных, при этом антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют.

Синдром гепатодепрессии также не характерен для НАСГ. Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипобилирубинемия при НАСГ отмечается у больных с диабетической нефропатией.

У пациентов часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Инструментальные методы обследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Радионуклидное сканирование с коллоидом серы, меченным ^{99m}Tc, позволяет визуализировать очаговый стеатоз как дефекты накопления изотопа. С помощью методов визуализации не представляется возможным провести различия между стеатозом печени и НАСГ. ФГДС позволяет диагностировать варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени [35].

НАЖБП чаще всего выявляется случайно, когда при УЗИ органов брюшной полости пациента выявляют при-

знаки жировой дистрофии печени. К ультразвуковым признакам диффузного жирового поражения печени относятся: 1) диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень); 2) усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками; 3) нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка; 4) дистальное затухание (ослабление) сигнала. В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизмененной паренхиме печени [36, 37].

Морфологическое исследование печени служит основой диагностики НАЖБП, однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки) по гистологической картине невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ. В соответствии с рекомендациями Болонской конференции (2009) биопсию печени пациентам с НАЖБП рекомендуется проводить в следующих случаях: наличие мотивации пациента, сахарного диабета 2 типа, абдоминального (андроидного) ожирения, тромбоцитопении $140 \times 10^9/\text{л}$ и менее, инсулинорезистентности, любых косвенных признаков цирроза [38]. В тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме, биопсия печени не показана.

Из представленных выше эпидемиологических данных вытекает важный практический вывод: каждый третий-четвертый пациент, посещающий врача-терапевта и врача общей практики в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени [12, 27, 28].

Патогенетически обоснованными в лечении НАЖБП, связанной с ожирением, являются мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки.

Общепринятой схемы медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет. Однако это не исключает возможность использования лекарственных препаратов в дополнение к рекомендациям по диете и режиму.

Лечебные мероприятия при НАЖБП целесообразно проводить как можно ранее, на стадии стеатоза. Большинству пациентов с НАЖБП, связанной с ожирением, показана терапия, сочетающая в себе стабилизацию мембран гепатоцитов, антиоксидантную защиту, иммуномодуляцию, обеспечивающая противовоспалительную активность, а также направленная на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей [39–41]. С этой целью в российских [42–48] и международных [49–59] обзорах, исследованиях и рекомендациях обосновано применение в комплексной терапии НАЖБП урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

УДХК – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. На фоне ее приема уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Механизмы действия УДХК многообразны и

пока окончательно не изучены. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК обладает гепатопротективным, антихолестатическим, иммуномодулирующим, гипохолестеринемическим, антифибротическим, антиоксидантным, апоптозномализующим, цитопротективным, литолитическим и антиканцерогенным эффектами [29, 45, 48, 60, 61].

Гепатопротективный эффект проявляется в конкуренции с токсичными желчными кислотами и снижении их концентрации в пуле желчных кислот; стабилизации мембраны клеток путем встраивания УДХК в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита, защите гепатоцитов и холангиоцитов от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, алкоголь, лекарственные препараты и др.).

Антихолестатический эффект заключается в снижении концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и выведению токсичных желчных кислот через кишечник.

Иммуномодулирующий эффект обусловлен уменьшением экспрессии антигенов гистосовместимости: HLA-1 на гепатоците и HLA-2 на холангиоците; нормализацией активности естественных киллеров; уменьшением образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов; снижением атаки клеток печени иммунокомпетентными иммуноглобулинами, что в конечном результате подавляет аутоиммунное воспаление и тормозит аутоиммунные реакции, направленные на клетки печени и желчных путей.

Гипохолестеринемический эффект определяется снижением всасывания холестерина в кишечнике и уменьшением его синтеза в печени и экскреции его в желчь, умеренным торможением активности ГМК-КоА-редуктазы.

Антифибротический эффект выражается в снижении апоптозиндуцированной активации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез; препятствии поглощению апоптотических телец звездчатыми клетками; уменьшении уровня маркеров фиброгенеза (коллаген-1, TGF и др.); стабилизации цитохрома P450, нормализации активности щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы; уменьшении дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангиоцитов; подавлении активности звездчатых клеток и перисинусоидального коллагенообразования. УДХК достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; снижает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

Антиоксидантный эффект связан с блокированием высвобождения свободных радикалов, увеличением уровня глутатиона в плазме и подавлением процессов перекисного окисления липидов.

Цитопротективный эффект с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов включает: образование двойных молекул, взаимодействующих с липофиль-

ными мембранными структурами, встраивающихся в клеточную мембрану, повышающих устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждение их повреждающего действия на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке.

Апоптознормализующий эффект УДХК проявляется ингибированием классического митохондриального (внутреннего) пути апоптоза, снижением выхода митохондриального цитохрома С; участием в предотвращении внешнего пути апоптоза, модулированием экспрессии генов на клеточной мембране; взаимодействием с ядерными рецепторами стероидов; снижением уровня ионизированного кальция в цитоплазме гепатоцитов; нормализацией апоптотических процессов в клетке, регуляцией уровня про- и антиапоптотических протеинов (Bcl-2 и др.), сдерживанием экспрессии ФНО- α .

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения при любой клинической форме НАЖБП. Эффективность УДХК при НАЖБП обусловлена патогенетической обоснованностью назначения препарата, поскольку он воздействует на большинство факторов и первого, и второго «ударов» в развитии болезни.

Клинические эффекты УДХК делятся на краткосрочные, проявляющиеся уменьшением выраженности клинико-лабораторных синдромов уже через 2–3 нед., и долгосрочные, развивающиеся при длительном применении УДХК [62]. Краткосрочные эффекты УДХК: антихолестатический, литолитический и гипохолестеринемический проявляются в снижении уровня маркеров холестаза: ЩФ, ГГТП, билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшении кожного зуда; гепато- и цитопротективный, апоптознормализующий эффекты – в снижении маркеров цитолиза: АЛТ, АСТ, количества некрозов по данным гистологического исследования; иммуномодулирующий эффект – в снижении уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома (γ -глобулинов, С-реактивного белка и активности воспаления по данным гистологического исследования); антифибротический эффект – в снижении маркеров фиброза, замедлении перехода в следующую гистологическую стадию фиброза. Все эти эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, существенному увеличению продолжительности жизни, улучшению субъективного статуса и качества жизни пациента [48].

Средняя суточная доза УДХК при НАЖБП с признаками стеатоза и стеатогепатита составляет 10–15 мг/кг в 2 приема, длительность терапии – не менее 1 года, иногда до 2-х лет и более [46].

Дополнительным аргументом в пользу выбора УДХК среди других гепатопротекторов при ассоциированной с

ожирением и МС НАЖБП является наличие базисной связи молекулы УДХК с метаболизмом липидов и углеводным гомеостазом, что позволяет применять УДХК в лечении инсулинорезистентности [45]. Эффект уменьшения инсулинорезистентности включает: активирование рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезоидного X-рецептора. УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR5, и таким образом регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии [48, 63].

Наряду с инсулинорезистентностью у пациентов с ожирением и МС формируется и феномен лептинорезистентности, ассоциированный с развитием НАЖБП у данной категории пациентов [64–66]. Лептин является регуляторным белком семейства адипокинов, поддерживающим энергетический гомеостаз организма и препятствующий развитию ожирения. Нарушение передачи лептинового сигнала к гипоталамусу приводит к лептинорезистентности и ее грозным осложнениям. Понимание механизмов лептинорезистентности важно для разработки профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение атеросклероза, СД, артериальной гипертензии. В экспериментальных и клинических исследованиях отмечены возможности УДХК блокировать лептин-литическую индукцию и снижать уровень лептина [42, 67–71].

Ингибирующий эффект УДХК в отношении фермента ГМК-КоА-редуктазы, участвующего в синтезе эндогенного холестерина, может положительно влиять на дислипидемию, что позволяет использовать УДХК в качестве альтернативной гиполипидемической терапии у больных с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита и гипертрансаминаземией выше 3 норм в стандартной дозе 15 мг/кг.

Пациентам с МС и дислипидемией показана липид-снижающая терапия, однако на практике именно наличие у пациента НАЖБП ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски. Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм), которые относятся к высокой категории риска развития атеросклероза, и/или имеющим высокие уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, назначается комбинированная терапия: статин + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 мес., до нормализации уровня аминотрансфераз. При гипераминотрансфераземии выше 3 норм показана монотерапия препаратами УДХК с последующим контролем активности печеночных ферментов и добавлением статина после их снижения [48, 72–74].

Схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени включена в методические рекомендации Минздрава России «Диспансерное наблюдение больных

хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» [75].

Таким образом, у пациентов с ожирением, при наличии состояний/заболеваний и осложнений, с ним связанных, и прежде всего МС и НАЖБП, в комплекс лечебно-профилактических рекомендаций целесообразно включение препаратов УДХК.

В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием «урсодезоксихолевая кислота» были представлены двумя

европейскими дженерическими препаратами Урсофальк и Урсосан, конкуренции с которыми не выдержал оригинальный препарат УДХК – Urso® компании Tanabe Seiaiku Co Ltd (Япония), появившийся в РФ позже дженериков и покинувший ее в начале нынешнего века. В настоящее время препарат Urso® присутствует только на фармрынках Японии и Канады. В последние годы в РФ появилось еще несколько дженерических препаратов УДХК, однако не все они соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам [76–78].



Поступила/Received 20.05.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet N°311 Updated January 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
- Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766–781.
- Frühbeck G., Toplak H., Woodward E. et al. Obesity: The gateway to ill health - an EASO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6(2):117–120.
- Finkelstein E.A., Trogon J.G., Cohen J.W., Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009 Sep-Oct;28(5):822–831.
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar;273(3):219–234.
- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013.
- Defining Obesity. URL: <http://asmbs.org/patients/disease-of-obesity>.
- Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I. et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014 Sep;20(9):977–989.
- Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2016;8:68–74. [Trukhan D.I., Ivanova D.S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: therapeutic options. *Consilium Medicum*. 2016;8:68–74.] (In Russ.)
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. *Медицинский совет*. 2016;4:116–22. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: the potential of essential phospholipids. *Meditinsky Sovet*. 2016;4:116–22.] (In Russ.)
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. [Guidelines for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 42 p. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013>.] (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации). М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpeikova Yu.O. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (Metadological guidelines). M.: Publishing House «M-Vesti» LLC 2009. 20 p.] (In Russ.)
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни*. 2010;2:72–78. [Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Non-alcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*. 2010;2:72–78.] (In Russ.)
- Than N.N., Newsome P.N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015;239:192–202.
- Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol*. 2006;45(4):600–606.
- Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E., DeFronzo R.A., Bugianesi E., Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544–1560.
- Chang E., Park C.Y., Park S.W. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabetes Investig*. 2013;4(6):517–524.
- Williamson R.M., Price J.F., Glancy S., Perry E., Nee L.D., Hayes P.C. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1139–1144.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2015. 119 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. The clinical presentation, diagnosis and treatment of major endocrine and hematological diseases. Novokuznetsk: Poligrafist LLC, 2015. 119 p.] (In Russ.)
- Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol*. 2013;167(4):1109–1117.
- Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008;51(11):1947–1953.
- Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(3):1174–1197.
- Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:5–10.
- Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2011;5:261–267. [Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Changes in the prevalence of major chronic liver diseases in the United States from 1998 to 2008. *Klinicheskaya Gastroenterologiya i Gepatologiya. Russkoe Izdanie*. 2011;5:261–267.] (In Russ.)
- Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202–1219.
- Drapkina O., Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian federation. International liver congress. 2010. Abstract book. P138.
- Подведение итогов Всероссийского исследования DIREG-2. [Announcement of results of the All-Russian DIREG-2 study. URL: <http://ria-ami.ru/read/19366>.] (In Russ.)
- Подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности неалкогольной жировой болезни печени. [The results of the All-Russian epidemiological study of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease. URL: <http://con-med.ru/news/podvedeny-itogi-id=113570>.] (In Russ.)
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;1:3–9. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease in the first contact physician practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2012;1:3–9.] (In Russ.)
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Справочник врача общей практики*. 2013;3:58–68. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Viktorova I.A. The role of the general practitioner in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Spravochnik Vracha Obschey Praktiki*. 2013;3:58–68.] (In Russ.)
- Бутов М.А., Ардадова В.Б., Шелухина С.Б. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция. Рязань, 2004. 39 с. [Butov M.A., Ardatova V.B., Shelukhina S.V. Biliary tract dysfunctions: diagnosis, pharmaceutical correction. Ryazan, 2004. 39 p.] (In Russ.)
- Крюков Н.Н., Качковский М.А., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Настольная книга терапевта. Диагностический справочник. М.: Астрель, 2012. 672 с. [Kryukov N.N., Kachkovsky M.A., Babanov S.A., Verbovoy A.F. Reference book of the therapist. Diagnostic reference. M.: Astrel, 2012. 672 p.] (In Russ.)

33. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. Consilium Medicum. Gastroenterologia. 2014;2:10-15. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: medical and dietary guidelines of the first contact physician. Consilium Medicum. Gastroenterologiya. 2014;2:10-15.] (In Russ.)
34. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Медицинский совет. 2015;17:78-84. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic and dietary guidelines at the stage of primary health care. Meditsinsky Sovet. 2015;17:78-84.] (In Russ.)
35. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2010. 264 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Liver disease. SPb.: Publishing House Foliant, Ltd., 2010. 264 p.] (In Russ.)
36. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики. Терапевт. 2013;8:4-15. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: dietary and therapeutic guidelines of a general practitioner. Terapevt. 2013;8:4-15.] (In Russ.)
37. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. Поликлиника. 2013;1:63-68. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease in the first contact physician practice. Poliklinika. 2013;1:63-68.] (In Russ.)
38. Ratzui V. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH. EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. Program and Abstracts. P. 29.
39. Гастроэнтерология. Национальное руководство под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 700 с. [Gastroenterology. National guidance under the editorship of V.T. Ivashkina T.L. Lapine M GEOTAR-Media 2008 700 p] (In Russ.)
40. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2007. 1045 с. [Rational pharmacotherapy of the digestive system diseases: a guide for practitioners. Under the editorship of V.T. Ivashkina. M.: Litterra, 2007. 1045 p.] (In Russ.)
41. Бугеев А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009;1:3-8. [Bugeyev A.O., Bogomolov P.O. Non-alcoholic fatty liver disease: the rationale for pathogenetic therapy. Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii. 2009;1:3-8.] (In Russ.)
42. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;1:82-86. [Tanchenko O.A., Naryshkina S.V., Sivyakova O.N. Ursodeoxycholic acid in the complex treatment of patients with metabolic syndrome. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2012;1:82-86.] (In Russ.)
43. Бугеева Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом. Российские медицинские вести. 2014;2:23-32. [Bugeyeva E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Lipid metabolism disorders in patients with metabolic syndrome. Rossiyskie Meditsinskie Vesti. 2014;2:23-32.] (In Russ.)
44. Променашева Т.Е., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к лечению. Забайкальский медицинский вестник. 2015;2:174-179. [Promenasheva T.E., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S. Non-alcoholic fatty liver disease: modern approaches to the treatment. Zabaikalsky Meditsinsky Vestnik. 2015;2:174-179.] (In Russ.)
45. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. Трудный пациент. 2015;10:11:37-43. [Zvenigorodskaya L.A. Non-alcoholic fatty liver disease: the evolution of ideas, pathogenetic accents, approaches to therapy. Trudny Patsient. 2015;10:11:37-43.] (In Russ.)
46. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Утверждены XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016 г. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical presentation, diagnosis, treatment (guidelines for therapists, 2nd version). Approved by the 16th Scientific Society of Gastroenterology Congress of Russia (NOGR) and the 11th National Congress of Therapists on November 25, 2016 URL: <http://nogr.org/index.php/guide-lines/80-ru-guide-lines-liver/>.] (In Russ.)
47. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. РЖГГК. 2016;2:24-42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Scientific Liver Society and the Russian Gastroenterological Association. RJGGK. 2016;2:24-42.] (In Russ.)
48. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. РМЖ. 2017;17:1248-1257. [Kazyulin A.N. The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis/cirrhosis. RMJ. 2017;17:1248-1257.] (In Russ.)
49. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology. 2004 Mar;39(3):770-778.
50. Bellentani S. Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Feb;17(2):137-140.
51. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun;3(6):318-328.
52. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., Zala J.F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A.; Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Dec;4(12):1537-1543.
53. Chang C.Y., Argo C.K., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. J Clin Gastroenterol. 2006 Mar;40(Suppl 1):S1-60.
54. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology. 2010 Aug;52(2):472-479.
55. Ratzui V., De Ledinghen V., Oberti F. et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2011 May;54(5):1011-1019.
56. Pietu F., Guillaud O., Walter T. et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Apr;36(2):146-155.
57. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2013 Sep 23;13:140.
58. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J Hepatol. 2013 Oct;59(4):859-871.
59. Ozel Coskun B.D., Yucesoy M., Gursay S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Feb;27(2):142-149.
60. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Consilium Medicum. 2003;6:318-322. [Nadinskaya M.Yu. The study of the use of ursodeoxycholic acid in hepatology from the perspective of medicine based on scientific evidence. Consilium Medicum. 2003;6:318-322.] (In Russ.)
61. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. Медицинский совет. 2017;15:112-116. [Makhov V.M., Ugryumova L.N., Balakhonov A.A., Mamiyeva Z.A. Ursodeoxycholic acid: a view of the therapist. Meditsinskiy Sovet. 2017;15:112-116.] (In Russ.)
62. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. 28 с. [Morozov S.V., Kucheryavyy Yu.A. Hepatoprotectors in clinical practice: rational aspects of use. A guide for physician. M.: 4TE Art, 2011. 28 p.] (In Russ.)
63. Mueller M., Thorrel A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. J Hepatol. 2015;62(6):1398-404.
64. Данилова Л.И. Инсулинорезистентность, лептинорезистентность и артериальная гипертензия – терапевтические цели при метаболическом синдроме. Медицинские новости. 2007;3:23-26. [Danilova L.I. Insulin resistance, leptin resistance and arterial hypertension are therapeutic targets for the metabolic syndrome. Meditsinskie Novosti. 2007;3:23-26.] (In Russ.)
65. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р., Покровская Р.А. и др. Ожирение: роль лептина. Лечение и профилактика. 2014;2(10):86-91. [Ametov A.S., Abdulkadirova F.R., Pokrovskaya R.A., et al. Obesity: the role of leptin. Lechenie i Profilaktika. 2014;2(10):86-91.] (In Russ.)
66. Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. Российский кардиологический журнал. 2015;4(120):107-110. [Chumakova G.A., Ott A.V., Veselovskaya N.G. et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal. 2015;4(120):107-110.] (In Russ.)
67. Anderson C.D., Upadhyay G., Conzen K.D. et al. Endoplasmic reticulum stress is a mediator of posttransplant injury in severely steatotic liver allografts. Liver Transpl. 2011 Feb;17(2):189-200.

68. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2009 Sep;29(8):1184-1188.
69. Cao A.L., Wang L., Chen X. et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy. *Lab Invest.* 2016 Jun;96(6):610-622.
70. Ali M.H., Messiha B.A., Abdel-Latif H.A. Protective effect of ursodeoxycholic acid, resveratrol, and N-acetylcysteine on nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Pharm Biol.* 2016 Jul;54(7):1198-1208.
71. Collin A., Noacco A., Talvas J. et al. Enhancement of Lytic Activity by Leptin Is Independent From Lipid Rafts in Murine Primary Splenocytes. *J Cell Physiol.* 2017 Jan;232(1):101-109.
72. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10(6):330-344.
73. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;2:147-152. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu. et al. the research team of RAKURS study. Study of the effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder and/or biliary tract diseases (RAKURS study). *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2014;2:147-152.] (In Russ.)
74. Райхельсон К.Л., Пращнова М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015;12:50-60. [Raykhelson K.L., Prashnova M.K. Ursodeoxycholic acid: current guidelines and prospects for administration. *Doctor.Ru. Gastroenterologiya.* 2015;12:50-60.] (In Russ.)
75. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М., 2014. 112 с. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>. [Clinical supervision of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development: Guidelines. Under the editorship of S.A. Boytsova and A.G. Chuchalina. M., 2014. 112 p. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.] (In Russ.)
76. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;5:9-16. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2013;5:9-16.] (In Russ.)
77. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;4:81-87. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2013;4:81-87.] (In Russ.)
78. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum.* 2013;11:45-49. [Trukhan D.I. The choice of drug from the perspective of rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum.* 2013;11:45-49.] (In Russ.)

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



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

Узловатая эритема при ревматических заболеваниях

О.Н. ЕГОРОВА, Б.С. БЕЛОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Информация об авторах:

Егорова Ольга Николаевна – к.м.н., ревматолог, старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»;
e-mail: onegorova@yandex.ru

Белов Борис Сергеевич – д.м.н., ревматолог, заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга

безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»;
e-mail: belovbor@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен узловатой эритеме (УЭ), которая является типичным вариантом септального панникулита без васкулита и представляет собой неспецифический иммуновоспалительный синдром. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (РЗ), саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические болезни и т. д., что может послужить причиной поздней диагностики и, соответственно, назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: узловатая эритема, этиология, патогенез, патоморфология, клиника, ревматические заболевания

Для цитирования: Егорова О.Н., Белов Б.С. Узловатая эритема при ревматических заболеваниях. *Медицинский совет*. 2019; 6: 95-99. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-95-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Erythema nodosum in rheumatic diseases

Olga N. EGOROVA, Boris S. BELOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Russia, Moscow, Kashirskoye sh., 34 A.

Author credentials:

Egorova Olga Nikolaevna – Ph. D., rheumatologist, senior researcher of the laboratory for the study of comorbid infections and monitoring the safety of drug therapy V.A.

Nasonova Research Institute of Rheumatology, e-mail: onegorova@yandex.ru

Belov Boris Sergeevich – MD, rheumatologist, head of the laboratory for the study of

comorbid infections and monitoring the safety of drug therapy V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, e-mail: belovbor@yandex.ru

ABSTRACT

The review is devoted to erythema nodosum (UE), which is a typical variant of septal panniculitis without vasculitis and is a nonspecific immune inflammatory syndrome. Often, UE acts as one of the symptoms of systemic pathology, including rheumatic diseases (RH), sarcoidosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, cancer, etc., which can cause late diagnosis and, accordingly, the appointment of adequate therapy.

Keywords: erythema nodosum, etiology, pathogenesis, pathomorphology, clinic, rheumatic diseases

For citing: Egorova O.N., Belov B.S. Erythema nodosum in rheumatic diseases. *Meditinsky Sovet*. 2019; 6: 95-99. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-95-99>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В современных условиях панникулиты (Пн) рассматривают как совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1, 2].

Многообразие клинических и гистологических форм, а также отсутствие специфического лечения определяет обращение больных с Пн к разным специалистам (ревматолог, терапевт, дерматолог, хирург, онколог и др.). Правильная оценка и интерпретация указанных измене-

ний играют большую роль в дифференциально-диагностическом поиске, способствуют достоверному и своевременному распознаванию болезни.

Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный (СПн) и лобулярный панникулиты. Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания [1].

Типичным представителем СПн без васкулита является узловатая эритема (УЭ) – неспецифический иммуно-воспалительный синдром, возникающий в результате различных причин [1, 3].

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Впервые УЭ описана в 1798 г. английским дерматологом R. Willan в классической монографии, посвященной эритемам, где автор подчеркнул высокую частоту встречаемости этой патологии у женщин. Позднее E. Wilson (1842) описывал УЭ как одно из проявлений мультиформной эритемы. В 1860 г. F. von Hebra расширил клинические характеристики процесса, охарактеризовал цветные изменения при развитии повреждений, ввел термин «контузиформенный дерматит» (*dermatitis contusiformis*), причислив его к острым лихорадочным заболеваниям. В 1881 г. J. Neuman предложил различать идиопатическую УЭ, характеризующуюся острым началом, лихорадочным состоянием, кратковременным течением, и симптоматическую, или септическую, наблюдаемую при многих инфекционных и токсических заболеваниях [4, 5].

В 1944–1945 гг. H. Montgomery, P.O' Leary и N. Barker ввели клиническое понятие «узловато-аллергический васкулит» (*vasculitis allergica nodosa*), характеризующийся хроническим нетуберкулезным поражением голеней преимущественно у женщин, связанный с поражением кровеносных сосудов подкожной клетчатки. Однако многие исследователи этот термин считали «слишком расплывчатым понятием» [4]. По существу, термин «узловатый васкулит» в настоящее время потерял свое первоначальное клиническое значение, став морфологическим понятием.

В 1951–1954 гг. шведский ученый B. Bäfverstädt выделил особый клинический вариант УЭ, отличающийся более длительным, подострым течением (продолжительность одной стадии высыпаний составляет 1 ½ – 3 ½ мес., в некоторых случаях даже до 10–11 мес.), со склонностью к рецидивам и немногочисленными малочувствительными к надавливанию узлами, назвав его «мигрирующая УЭ» (*erythema nodosum migrans*). Этот термин был предложен еще Wohlstein (1928), который расценивал это заболевание как «атипичную УЭ», а H. Perry и R. Winkelman – «подострый мигрирующий узловатый панникулит» [4, 5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИКА

УЭ встречается чаще у женщин, преимущественно в фертильном возрасте [3, 5]. Несмотря на то что УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (РЗ), саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические болезни и т. д.,

что может послужить причиной поздней диагностики и, соответственно, назначения адекватной терапии.

УЭ характеризуется поражением кожи в виде резко болезненных мягких единичных (до пяти) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся на голенях, в области коленных и голеностопных суставов. Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Типичной для УЭ является цветовая динамика поражений кожи от бледно-красной до желто-зеленой окраски («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов [3–6].

ПАТОГЕНЕЗ УЗЛОВАТОЙ ЭРИТЕМЫ

В XIX веке некоторые ученые считали УЭ ангионевротической реакцией или проявлением бактериальной эмболии. Однако S. Löfgren рассматривал УЭ как гиперергическую реакцию на воздействие бактериальных и некоторых других антигенов [4, 5]. Это мнение является общепринятым в настоящее время [3, 6]. Разнообразие возможных антигенных факторов, способных вызвать УЭ, свидетельствует о том, что кожа и ПЖК являются реактивными зонами, реагирующими на различные провоцирующие агенты.

УЭ, вероятно, возникает в результате образования иммунных комплексов, которые накапливаются внутри и вокруг венул перегородок (септ) соединительной ткани в подкожном жире. При УЭ выявляются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [4] и активация комплемента [6]. Гистопатологические особенности сформировавшихся очагов повреждений свидетельствуют о механизме замедленной гиперчувствительности. Исследования с применением метода прямой иммунофлюоресценции выявили депозиты иммуноглобулинов в стенках кровеносных сосудов перегородок подкожного жира [7]. Однако другие авторы не выявили ЦИК у пациентов с УЭ [8]. Предполагается, что замедленная реакция гиперчувствительности IV типа может играть важную роль в патогенезе данного заболевания [4, 5, 7].

На ранней стадии морфологическая картина УЭ характеризуется нейтрофильными воспалительными инфильтратами в септах подкожной жировой ткани. Недавно выполненные исследования продемонстрировали, что при УЭ показатели выработки реактивных промежуточных форм кислорода, активированные нейтрофилами периферической крови, в четыре раза превышали таковые у доноров. Кроме того, процент клеток, продуцирующих указанные реактивные формы, коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Таким образом, эти формы могут участвовать в патогенезе УЭ путем окислительного поражения тканей и стимуляции воспаления в них [4].

Иммунный ответ при вторичной УЭ обусловлен органической патологией, развившейся в рамках основного заболевания. Так, при саркоидозе отмечается накопление CD4+ Т-лимфоцитов вследствие иммунного ответа Th1-типа.

Саркоидоз сопровождается высоким уровнем иммунологической активности макрофагов и лимфоцитов в местах развития патологического процесса. По неизвестной причине активированные макрофаги и лимфоциты скапливаются в том или ином органе и продуцируют повышенное количество интерлейкинов-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-12, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в формировании гранулемы при саркоидозе [3, 5]. У таких больных обнаруживается обмен нуклеотидов (G-A) в позиции 308 активатора (промотора) гена ФНО, в то время как у больных УЭ, не ассоциированной с саркоидозом, частота аналогичного аллеля не отличается от контроля [9].

Иммуногенетические исследования, выполненные у пациентов с заболеваниями кишечника, свидетельствуют о выраженной взаимосвязи между развитием УЭ и уровнем ФНО-α, а также о слабой корреляции УЭ с HLA-B15 [9]. В то же время другими авторами было показано, что при УЭ, вне зависимости от связи с инфекционным агентом, имеют место высокие концентрации ИЛ-6 при незначительном повышении ФНО-α [9]. Обнаружена высокая встречаемость УЭ у женщин, имеющих HLA B8, что может указывать на наличие наследственной предрасположенности к данному заболеванию [5].

Таким образом, в этиопатогенезе УЭ существенная роль отводится иммунному ответу макроорганизма-хозяина на инфекционный патоген. Механизмы этого взаимодействия, как и роль реактивности человеческого организма в развитии УЭ, до сих пор не изучены. Остается нерешенным вопрос: УЭ как индуцированный инфекцией процесс с последующим развитием воспаления – это цепь последовательных событий или различные аспекты единой проблемы?

Учитывая преобладающие этиологические агенты, важным направлением дальнейших исследований является разработка различных схем и методов антиинфекционной терапии в комплексном лечении рассматриваемой патологии.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Основные патологические изменения, развивающиеся при УЭ в коже и в подкожной жировой клетчатке, были описаны W. Pick [4].

Н. Montgomery, P. O'Leary и N. Barker рассматривали УЭ как узловатый васкулит, представляющий собой первичное, воспалительное поражение кровеносных сосудов подкожной клетчатки, которое приводит к различной степени их облитерации. Клеточный инфильтрат имеет лимфогистиоцитарный состав. Впоследствии развивающийся фиброз ведет к атрофии жировой ткани. Эти же авторы указывают на трудности гистологической дифференцировки узловатого васкулита, индуративной эритемы, панникулита, эритроцианоза и других, клинически близких к ним форм [10].

Показано, что у больных с болезнью Бехчета (ББ) и высыпаниями на коже, похожими на УЭ (erythema nodosum-like), имеется дольковый панникулит в сочета-

нии с выраженной клеточной инфильтрацией, состоящей преимущественно из нейтрофилов, и лейкоцитокластическим васкулитом [11].

S. Irgang установил, что признаки некроза и казеозного распада при УЭ отсутствуют, а чаще отмечаются изменения вен и реже артерий [12]. Ряд исследователей придерживаются мнения, что в зависимости от этиологического фактора и формы УЭ меняется и гистологическая картина болезни [1, 3, 4].

При туберкулезе в биоптатах кожи и подкожно-жировой клетчатки выявляются скопления эпителиоидных и гигантских клеток, которые ничем не отличаются от таковых при туберкулезной эритеме Базена [3, 5, 12, 13]. При аллергическом васкулите выявляются тромбоз и фибриноидный некроз сосудистой стенки с творожистым некрозом жировой ткани. Исследования С. Hellerström [14] показали идентичную гистологическую картину как при мигрирующей, так и при обычной форме УЭ.

Морфологическая картина УЭ имеет свои особенности в зависимости от стадии заболевания. Сочетание воспалительного процесса с вазодилатацией обуславливает эритематозную окраску кожи в начале заболевания, в то время как изменения в подкожной клетчатке являются причиной образования узлов, определяемых при пальпации. В поздней стадии инфильтрат состоит преимущественно из гистиоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов. Местами обнаруживаются эпителиоидные и гигантские клетки. Стенки сосудов резко инфильтрированы, с выраженными симптомами пролиферации эндотелия [4–6].

Одной из особенностей УЭ является наличие так называемых радиальных гранул Мишера, которые состоят из маленьких, четких узловых скоплений гистиоцитов вокруг центральной области, имеющей вид звезды или банана. Природа центральной области остается неизвестной, при иммуногистохимических и ультраструктурных исследованиях радиальных гранул Мишера не выявлено эндотелиальных или других клеток в этой области [5, 6]. Другой патоморфологической особенностью УЭ считают отсутствие васкулита, хотя в редких случаях некротизирующий васкулит мелких сосудов с фибриноидным некрозом сосудистой стенки обнаруживается в междольковой перегородке. Со временем, несмотря на обширный фиброз, процесс регрессирует без атрофии или рубцевания септы [5, 15].

Несмотря на многочисленные исследования, в современной литературе по-прежнему ведется дискуссия о морфологическом субстрате УЭ. Остается спорной оценка характера воспалительных изменений сосудистой стенки и/или ПЖК, определяющих клинику [3, 6, 13].

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА ПРИ РЗ

В доступной литературе, несмотря на значительное количество наблюдений, имеются единичные контролируемые клинические исследования УЭ при РЗ. Так, В. Kisacik с соавт. [16] проанализировали 107 пациентов с диагнозом УЭ (37 мужчин, 70 женщин), наблюдавшихся в ревматологическом отделении. У 37 участников (34,6%)

основное заболевание не выявлено, и УЭ расценена как идиопатическая (первичная). Вторичная УЭ была у 70 пациентов (65,4%, 12 мужчин, 25 женщин, средний возраст: $42,9 \pm 9,2$ года), которая у 40 больных ассоциировалась с ББ, у 17 – с саркоидозом, у 9 – со стрептококковой инфекцией и прочими РЗ. Другие исследователи наблюдали 100 пациентов (средний возраст 37 лет, 1 мужчина, 16 женщин) с диагнозом УЭ. В 53% случаев диагностирована идиопатическая УЭ, в 47% – подтверждена нозологическая принадлежность. Ведущей причиной вторичной УЭ являлась стрептококковая инфекция (11%), туберкулез и саркоидоз (по 10%), ББ (6%), аллергические реакции на лекарственные препараты (5%), воспалительные заболевания кишечника (3%) и беременность (2%). Идиопатическая УЭ ежегодно рецидивировала у 62% (33 из 53) пациентов. Исследование показало, что лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка, высокая скорость оседания эритроцитов, кашель, боль в горле, диарея, артрит и легочная патология являются предикторами вторичной УЭ [17]. А. Papaigrigoriaki с соавт. при пятилетнем проспективном наблюдении за 124 пациентами (средний возраст 39,5 лет, медиана 37 лет, диапазон 4–90 лет) с УЭ в 41,1% подтвердили идиопатическую УЭ [18]. В 25,8% причиной развития УЭ считали инфекции, в 15,3% – прием контрацептивов, в 11,2% – системные заболевания и в 6,5% – беременность.

В литературе имеются отдельные описания случаев развития УЭ при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме (АФС) и болезни Лайма. Так, N. Ajubi и J.C. Nossent представили два случая УЭ, подтвержденной морфологически, с последующим развитием СКВ [19]. Авторы полагают, что УЭ в 3% случаев может быть первым проявлением СКВ. Другие авторы представили случай СКВ с амилоидозом у 57-летней женщины, у которой наблюдалась УЭ и рентгенологические изменения, соответствующие 2-й стадии саркоидоза [20].

K. Verschuere с соавт. описывают двух женщин 46 и 53 лет с серопозитивным РА и длительностью болезни 7 и 6 лет соответственно, которым проводилась терапия этанерцептом [21]. Через 6 мес. лечения у одной пациентки развился кашель и диспноэ, у другой через год – УЭ. По данным биопсии медиастинальных лимфатических узлов, в обоих случаях диагностирован саркоидоз. Авторы высказывают предположение о взаимосвязи лечения этанерцептом и развития данной легочной патологии, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

По данным ряда авторов, УЭ входит в кожные проявления синдрома Шегрена. Так, N. Shioya с соавт. представляют 36-летнюю женщину с синдромом Шегрена, саркоидозом, увеитом и УЭ, которая принимала глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты [22]. В работе японских авторов развитие УЭ предшествовало появлению клинической симптоматики синдрома Шегрена у трех из четырех наблюдавшихся больных [23]. В биоптатах кожи имела место картина септального или долькового Пн с лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией дермы различной степени выраженности.

Достоверных признаков васкулита не обнаружили, однако в двух случаях определяли утолщение и фибриноидные изменения стенок сосудов дермы и подкожной ткани. При прямой иммунофлюоресценции каких-либо депозитов в сосудистой стенке не выявлено. Авторы полагают, что в генезе УЭ при синдроме Шегрена существенную роль играют молекулы клеточной адгезии, которые экспрессируются в слезных и слюнных железах у этих больных. По данным В.И. Васильева, сочетания УЭ с клиническими признаками синдрома Шегрена требуют подтверждения диагноза саркоидоза, в частности внутригрудных лимфатических узлов и/или ткани легкого. При патоморфологическом исследовании околоушной железы этих больных в 100% случаев выявляются саркоидные гранулемы [24].

Другие исследователи представили три случая УЭ у пациентов с повышением содержания антител к кардиолипину, предполагая их взаимосвязь [25]. G.I. Remondino с соавт. наблюдали 26-летнюю женщину с УЭ, синдромом Рейно, полиартралгиями, миалгиями, головокружением, кратковременными обморочными состояниями, артериальной гипертензией и люпус-нефритом. При лабораторном обследовании были выявлены антинуклеарный фактор, антитела к dsДНК, волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипином. На основании полученных данных диагностирован СКВ-подобный синдром и вторичный АФС [26]. Сходные результаты были получены С.Г. Раденска-Лоповок и Т.М. Решетняк при анализе 28 больных с АФС, среди которых, наряду с типичными кожными проявлениями основного заболевания, в трех случаях диагностирована УЭ с признаками продуктивного лимфоцитарного васкулита [27].

Патогномоничным симптомом болезни Лайма является мигрирующая эритема, развивающаяся на месте укуса клеща. Она наблюдается у большинства больных (до 70%) [3, 14, 28, 29]. Во II стадии заболевания могут иметь место неспецифические поражения кожи в виде УЭ, капилляритов ладоней, сплошной некольцевидной эритемы, а у отдельных больных – своеобразной доброкачественной лимфоцитомы, характеризующейся развитием узелков или бляшек буроватого цвета на участках очаговой лимфоретикулярной пролиферации. Так, N.S. Rosa Neto [28] представили наблюдение за молодой женщиной с болезнью Лайма, у которой в течение года развились олигоартрит, когнитивные нарушения, менингоэнцефалит и УЭ. Диагноз установлен на основании типичной клинической картины и положительного вестерн-блота к *Borrelia burgdorferi sensu strictu*. Проводимая терапия цефтриаксоном 2 г/сут в течение 30 дней с последующим двухмесячным приемом доксициклина 200 мг/сут позволила купировать активный воспалительный процесс. Другие авторы приводят наблюдение за пациенткой с болезнью Лайма, расценивая проявления Пн как местное распространение спирохеты [29].

В нашем исследовании, которое проводилось в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2017 гг., проанализированы 687 пациентов с Пн (613 женщин и 74 мужчины, средний возраст – $39,7 \pm 11,31$ и $41,2 \pm 12,57$ года соответственно) с диагнозами «Узловатая эритема» или «Панникулит».

Направительные диагнозы включали: УЭ (406 пациентов, 59,09%), Пн (191 пациент, 27,80%); РЗ (60 больных, 8,7%), в том числе СКВ (8 больных, 13,3%), РА и системную склеродермию (по 7 пациентов, 11,6), дерматомиозит (6 больных, 10%), ББ и болезнь Шегрена (по 4 пациента, 6,66%), анкилозирующий спондилоартрит (2 больных, 3,33%), острую ревматическую лихорадку (1 пациент, 1,66%), эозинофильный панникулит (16 пациентов, 26,66%), системный узелковый полиартериит (4 пациента, 6,66%), а также инфекционные и гнойные заболевания кожи и ПЖК (12 больных, 1,74%), онкозаболевания (9 больных, 1,31%), атерому (9 пациентов, 1,31%).

В результате проведенного комплексного обследования УЭ была диагностирована у 400 из 687 пациентов. Причиной развития УЭ были: бактериально-вирусная инфекция (167 пациентов, 41,75%), синдром Лефгрена (145 больных, 36,25%), беременность (41 пациентка, 10,25%), РЗ (25 больных, 6%), наличие HBV- и HCV-инфекции (11 пациентов, 3,25%), поражения желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, хронический колит – 7 больных, 2%), неуточненная УЭ (4 пациента, 1%).

У 25 пациентов (58,13%) с СПн при РЗ клиническая картина соответствовала УЭ при СКВ (8 пациентов, 32%), реактивном артрите (7 больных, 28 %), РА (4 пациента, 16%), антифосфолипидном синдроме (2 пациента, 8%), болезни Лайма и смешанном заболевании соединительной ткани (по 1 пациенту, 4% соответственно). У 18 больных (41,86%) с ББ диагностирована erythema nodosum-like, которая при патоморфологическом исследовании уплотнения характеризовалась поверхностным мигрирующим тромбозом.

Таким образом, несмотря на длительное изучение УЭ, данная нозологическая форма по-прежнему представляет большой интерес как в научном, так и в практическом аспекте для врачей различных специальностей, включая ревматологов. На сегодняшний день констатируется многообразие этиологических агентов и полиморфность клинической симптоматики УЭ. Однако остается много вопросов, ждущих своего решения. Это касается морфологического субстрата УЭ, участия в патогенезе провоспалительных цитокинов и кодирующих их синтез генов, разработки классификации, а также единых подходов к диагностике и терапии этого заболевания.

Поступила/Received 19.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wick M.R. Panniculitis: a summary. *Seminars in diagnostic pathology*. 2017;34(3):261–272.
- Caputo V., Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatologic diseases. *Giornale italiano di dermatologia e Venereologia*. 2018;53(2):194–207.
- Rebsamen U., Guenova E., Vallelian F. CME: Erythema nodosum. *Praxis*. 2017;106(18):973–979.
- Шапошников О.К. Хроническая узловатая эритема. Ленинград, 1971:3–42. [Shaposhnikov O.K. Chronic erythema nodosum. Leningrad, 1971:3–42.] (In Russ).
- Вермель А.Е. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2004;4:4–9. [Vermel A.E. Erythema nodosum in the clinic of internal diseases. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;4:4–9.] (In Russ).
- García-Porrúa C., González-Gay M.A., Vázquez-Caruncho M. et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in defined population. *Arthritis. Rheum.* 2000;43:584–592.
- Niemi K.M., Forstrom L., Hannuksela M. et al. Nodules on the legs. *Acta. Derm. Venereol.* 1977;57:145–154.
- Nunnery E., Persellin R.H., Pope R.M. Lack of circulating immune complexes in uncomplicated erythema nodosum. *J. Rheumatol.* 1983;10:991–994.
- Хамаганова И.В. Узловатая эритема у больных с гипертрофией носоглоточной миндалины. *Вестн. дермат.* 1989;11:60–62. [Khamaganova I.V. Erythema nodosum in patients with hypertrophy of nasopharyngeal tonsil. *Vestn. Dermat.* 1989;11:60–62.] (In Russ).
- Montgomery H., O'Leary P.A., Barker N.W. Disease of the skin. *JAMA*. 1945;128:335–341.
- Kutlubay Z., Mat C.M., Aydin Ö. et al. Histopathological and clinical evaluation of papulopustular lesions in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):101–106.
- Irgang S. Nodular vasculitis; report of a case with clinical resemblance to papulonecrotic tuberculid. *Arch. Dermat. Syph.* 1956;74:673–75.
- Porges T., Shafat T., Sagy I. et al. Clinical, epidemiological, and etiological changes in erythema nodosum. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(12):770–772.
- Hellerström S. Erythema nodosum. *Acta Derm Venereol.* 1966;46(6):469–72.
- White W.L., Hichcock M.G. Diagnosis: erythema nodosum or not? *Semin. Cutan. Med. Surg.* 1999;18:47–55.
- Kisacik B., Onat A.M., Pehlivan Y. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics. *Rheum. International*. 2013;33(2):315–318.
- Mert A., Kumbasar H., Ozaras R. et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(4):563–570.
- Papagrigoriaki A., Gisoni P., Rosina P. et al. Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *European journal of dermatology*. 2010;20(6):773–777.
- Ajubi N., Nossent J.C. Panniculitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus: description of two cases. *The Netherlands journal of medicine*. 1993;42(1–2):25–29.
- Rezgui A., Hassine I.B., Karmani M. et al. Amyloidosis, sarcoidosis and systemic lupus erythematosus. *The Pan African medical journal*. 2016;24:23.
- Verschueren K., Van Essche E., Verschueren P. et al. Develoment of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology*. 2007;26(11):1969–1971.
- Shioya N., Shibata S., Kojima M., Endo S. Multiple transverse colonic perforations associated with slow-release nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids: a case report. *Case reports in critical care*. 2011; Article ID 824639: 4 p.
- Yamamoto T., Yokoyama A., Yamamoto Y., Mamada A. Erythema nodosum associated with Sjögren's syndrome. *British journal of rheumatology*. 1997;36(6):707–708.
- Васильев В.И., Логвиненко О.А., Симонова М.В. и соавт. Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных желез. *Тер. архив*. 2005;77(1):62–67. [Vasilyev V.I., Logvinenko O.A., Simonova M.V., et al. Development of dry syndrome in sarcoidosis with damage to the salivary glands. *Ter. Archive*. 2005;77(1):62–67.] (In Russ).
- Nekhlyudov L., Gradzka M., Conti-Kelly A.M., Greco T.P. Erythema nodosum associated with antiphospholipid antibodies: a report of three cases. *Lupus*. 2000;9(8):641–645.
- Remondino G.I., Mysler E., Pissano M.N. et al. A reversible bilateral renal artery stenosis in association with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2000;9(1):65–67.
- Раденска-Лоповок С.Г., Решетняк Т.М., Забек Я., Войцеховская Б. Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме. *Архив патологизии*. 2001;6:8–11. [Radenska-Lopovok S.G., Reshetnyak T.M., Zabeck J., Wojciechowska B. Morphological features of the vessels in the antiphospholipid syndrome. *Arkhiv Patologii*. 2001;6:8–11.] (In Russ).
- Rosa Neto N.S., Gauditano G., Yoshinari N.H. Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio-Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution. *Revista brasileira de reumatologia*. 2014;54(2):148–151.
- Dittmer M.R., Willis M.S., Selby J.C., Liu V. Septolobular panniculitis in disseminated Lyme borreliosis. *J. cutan. Pathology*. 2018;45(4):274–277.

Роль хондропротективных препаратов

В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТЕОАРТРИТА

Л.К. ПЕШЕХОНОВА, П.А. КРАСЮКОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД»: 394024, Россия, г. Воронеж, пер. Здоровья, д. 2

Информация об авторах:

Пешехонова Людмила Константиновна – д.м.н., профессор кафедры производственной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая ревматологическим отделением

Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД»; тел.: +7 (473) 212-05-15; e-mail: dmmad@yandex.ru

Красюков Павел Александрович – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский

государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-ординатор ревматологического отделения Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД»; тел.: +7 (473) 212-05-15

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена хондропротективной терапии медленно-модифицирующими препаратами третьего поколения, к которым относится Алфлутоп. С позиций доказательной медицины подтверждено и обосновано *in vitro* влияние препарата на патогенетические процессы в хрящевой ткани, его содействие регрессу воспаления в костно-мышечной системе. Представлена серия клинических исследований ведущих специалистов по остеоартриту, в которых доказано, что Алфлутоп обладает противовоспалительным, хондропротективным, анальгетическим действием, его прием позволяет снижать дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и он может применяться у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: остеоартрит, хондропротекторы, симптом-модифицирующий эффект, структурно-модифицирующий эффект

Для цитирования: Пешехонова Л.К., Красюков П.А. Роль хондропротективных препаратов в фармакологической коррекции остеоартрита. *Медицинский совет*. 2019; 6: 100-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-100-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of chondroprotectors

IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Lyudmila K. PESHEKHONOVA, Pavel A. KRASYUKOV

Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya St., 10

Non-state Health Care Facility «Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC» Russian Railways»: 394024, Russia, Voronezh, per. Zdorovia, 2

Author credentials:

Peshikhonova Lyudmila Konstantinovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Occupational Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Rheumatology Department, Non-state

Health Care Facility «Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC» Russian Railways»; Tel.: +7 (473) 212-05-15; e-mail: dmmad@yandex.ru

Krasyukov Pavel Aleksandrovich – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of

Higher Education «Burdenko Voronezh State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Resident Physician of Rheumatology Department, Non-state Health Care Facility «Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC» Russian Railways»; Tel.:

ABSTRACT

The article is devoted to third-generation slow-modifying chondroprotective drug therapy including Alflutop. The evidence-based medicine showed and substantiated *in vitro* effect of the drug on the pathogenetic processes in the cartilage tissue, its promotion of the inflammation regression in the musculoskeletal system. The authors present a series of clinical studies of top osteoarthritis

doctors, which showed that Alflutop had an anti-inflammatory, chondroprotective, analgesic effect, and that the administration of the drug allowed patients to reduce the doses of NSAIDs, and it could be used in patients with comorbid diseases.

Keywords: osteoarthritis, chondroprotectors, symptom-modifying effect, structural-modifying effect

For citing: Peshekhonova L.K., Krasnyukov P.A. The role of chondroprotectors in the pharmacological treatment of osteoarthritis. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 101-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-101-109>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Терапия остеоартрита является актуальной проблемой в связи с высокой распространенностью этого заболевания. Особо следует подчеркнуть медико-социальное значение остеоартрита, так как при этой патологии существенно снижаются функциональные возможности суставов, что является причиной иммобилизации больных и увеличения тяжести течения коморбидных заболеваний: сердечно-сосудистых, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, старческой астении (по данным Минтруда России и Росстата, 2016 г.). Ревматологические заболевания в последние 15 лет являются ведущей причиной инвалидности среди взрослого населения.

Остеоартрит (ОА) – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса (рис. 1). Доказано, что универ-

сальным пусковым механизмом развития острой и хронической боли является воспаление. При этом именно воспалительный процесс обуславливает постоянную стимуляцию и, как следствие, сенситизацию периферических болевых рецепторов в области патологического процесса. Основные методы современной фармакологической и нефармакологической терапии содержатся в рекомендациях ESCEO (рис. 2). Согласно классификации медленно-модифицирующих препаратов, к первому поколению относились препараты животного (хрящи, костный мозг) и растительного происхождения, синтезированные в 1960-х гг. Второе поколение составили очищенные хондроитинсульфаты и глюкозамины, полученные из натурального сырья в 1980–1990 гг. Третье поколение (1993) включало комплексные препараты на основе биологически активных субстанций, к которым относился Алфлутоп [1, 2]. Данный препарат был разработан с учетом предыдущего опыта создания и назначе-

● **Рисунок 1.** Патогенетические события, развивающиеся в суставах при ОА: воспаление, метаболические нарушения и апоптоз хондроцитов с последующей деструкцией субхондральной области

● **Figure 1.** Pathogenetic events developing in the OA joints: inflammation, metabolic disorders and chondrocyte apoptosis followed by destruction in the subchondral region

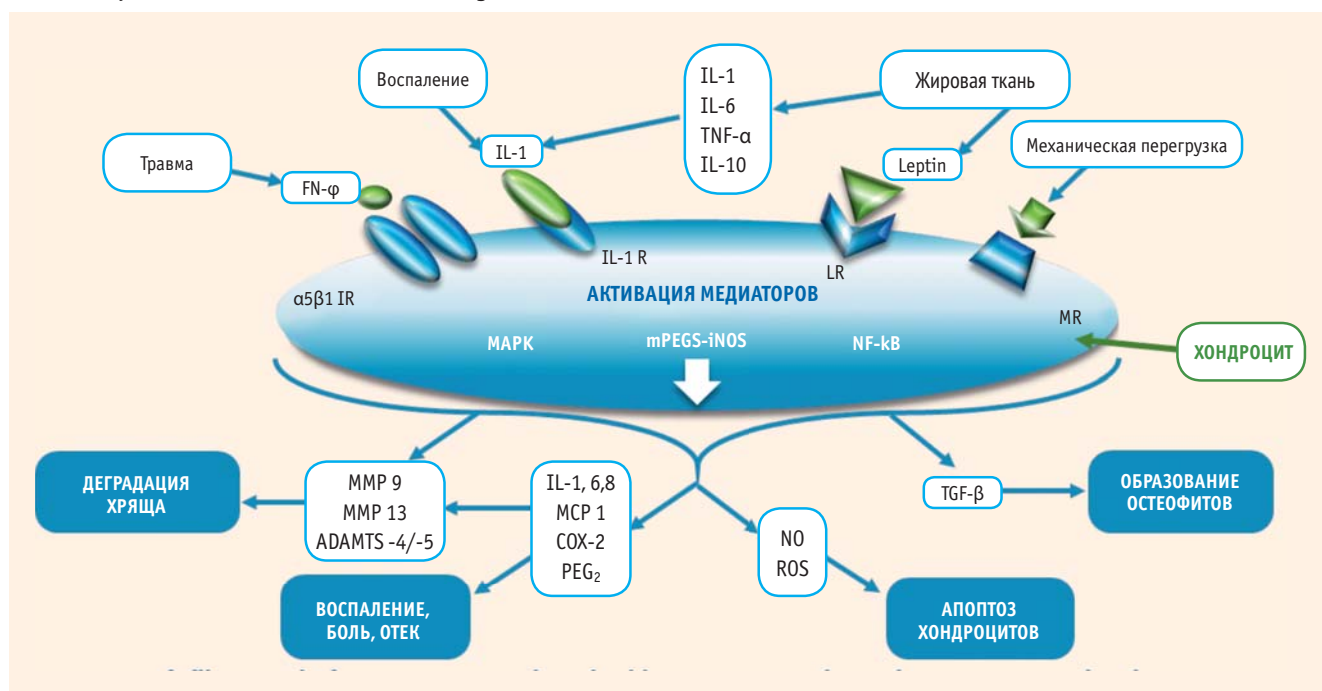
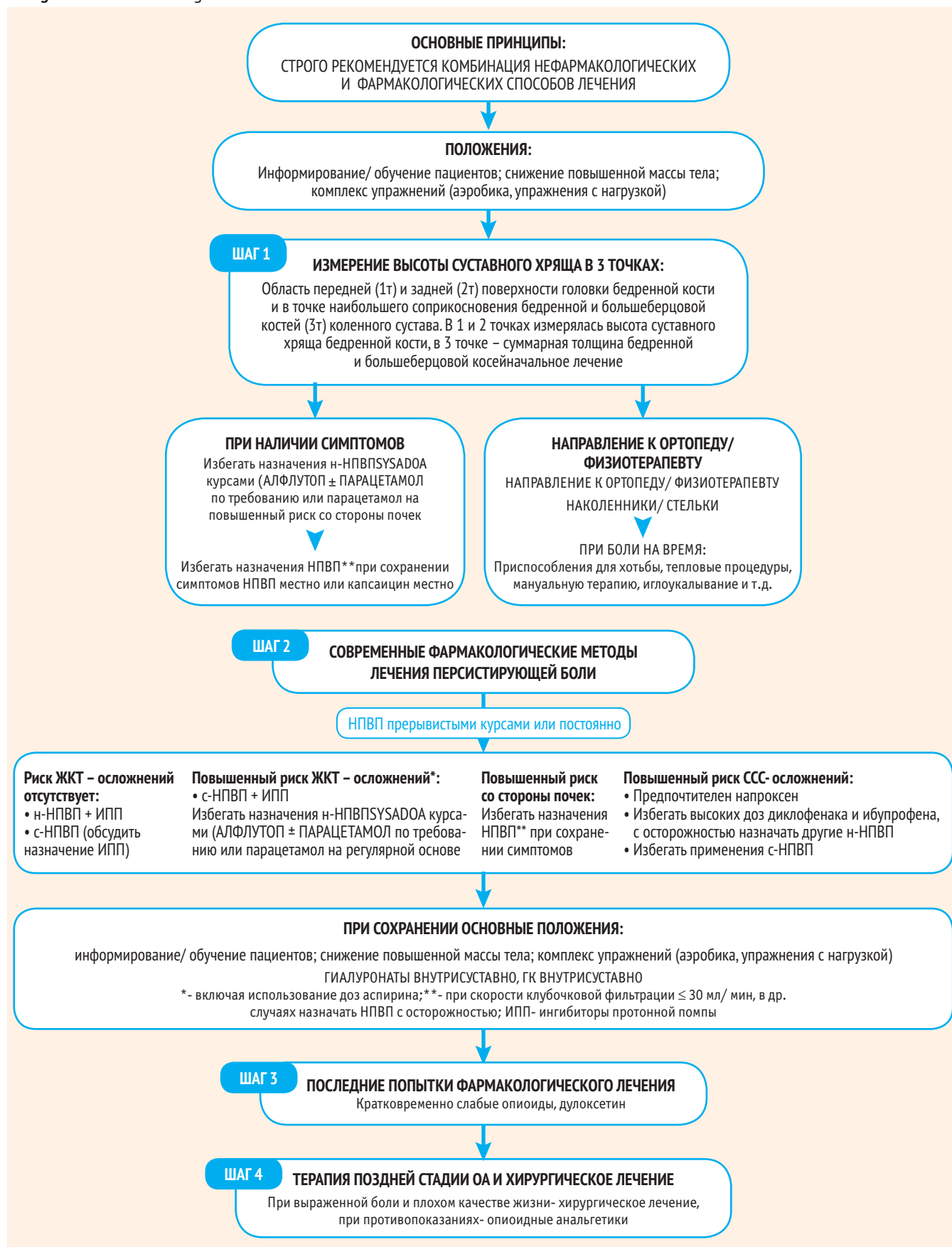


Рисунок 2. Рекомендации ESSEO-2016
Figure 2. ESSEO-2016 guidelines

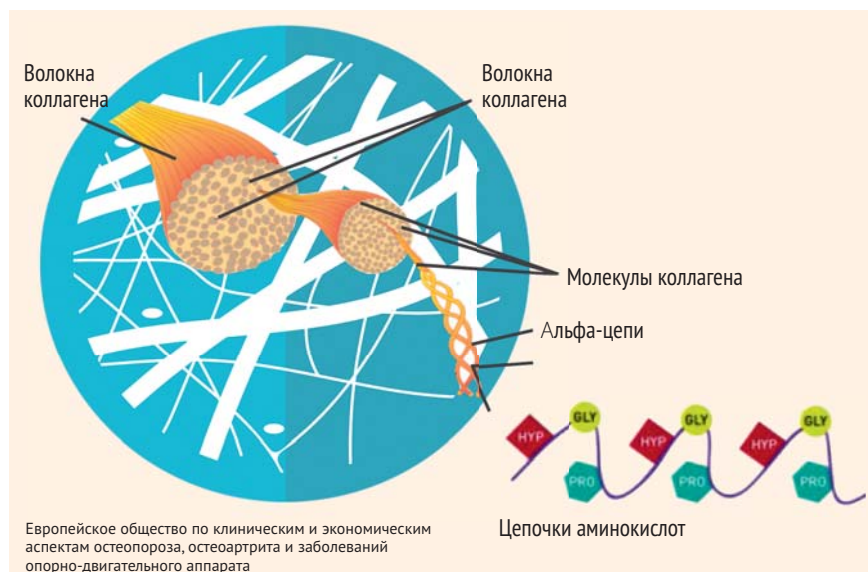


ния хондропротекторов первого и второго поколений, причем этот состав соответствовал матриксу гиалинового хряща. Препараты третьего поколения проявляли эффект в более короткие сроки с наименьшей вероятностью осложнений. В целом Алфлутоп является комплексом сбалансированных элементов, идентичных по составу хрящевому матриксу [3, 4].

В состав препарата входит хондроитинсульфат (ХС) 4 и 6, что позволяет сохранять воду в толще хряща, повышать прочность соединительной ткани [5]. Вместе с тем ХС тормозит резорбцию костной ткани, ускоряет процессы ее репарации, понижает потерю кальция и замедляет прогрессирование остеоартрита. Доказано, что присутствие ХС-4 и ХС-6 существенно улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани [6–8]. Входящий в состав Алфлутопа кератан-сульфат способствует упругости и жесткости конструкций хрящевой ткани, а дерматан-сульфат моделирует активность факторов роста. Нельзя недооценивать роль глюкуроновой кислоты, которая является предшественницей гиалуроновой кислоты. Не менее значима роль мио-инозитол-фосфатов, которые участвуют в регуляции уровней внутриклеточного кальция, входя в состав мембранных липидов [9, 10].

Важнейшую структурно-пластическую роль в организме играют микроэлементы, влияющие на активность и направленность действия ферментов. Микроэлементы входят в состав гидроксиапатита, основного минерального компонента костной ткани [11]. В настоящее время доказана способность микроэлементов регулировать клеточную деятельность, придавая стабильность мембране клетки, причем образуются связи между фосфолипидами и структурными белками гликопротеидами. Несомненна роль микроэлементов в тканеобразовании в результате обеспечения межклеточных связей [12]. В ряде доступных научных работ показано их антиоксидантное действие, способность выводить из организма соли тяжелых металлов, радионуклидов, препятствовать накоплению свинца в костной ткани. Также изучена способность микроэлементов участвовать в проведении нервного импульса и сокращении мышц. При этом каждый микроэлемент выполняет свойственные ему функции. Так, магний участвует в метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот, активации аминокислот, в передаче генетической информации при делении клеток. Важной способностью магния является препятствие минерализации хряща и повышение жизнеспособности хондроцитов, а также синтеза хрящевой матрицы во время хондрогенеза. Калий совместно с натрием обеспечивает прохождение электрических импульсов, под-

● **Рисунок 3.** Состав Алфлутопа
● **Figure 3.** Composition of Alflutop



держивая водно-электролитный баланс, также контролируя сокращение мышц, в том числе и мышцы сердца, поддерживая оптимальное артериальное давление. Железо играет важную роль в процессе выработки энергии в мышцах, входит в состав многих ферментов и протеинов различных тканей организма, участвуя в синтезе ДНК и переносе кислорода, а при развитии анемии является стимулятором резорбции кости. Доказано участие железа в синтезе коллагена. Цинк способен ингибировать остеокластическую резорбцию кости, его недостаток способствует патологической активности остеокластов, снижению синтеза коллагена и хондроитинсульфата. Следует отметить, что цинк входит в состав активных центров более двухсот ферментов, в том числе супероксиддисмутазы, одного из основных ферментов антиоксидантной системы. Цинк способен стимулировать клеточную дифференцировку, пролиферацию клеток, необходим для регенерации кожи, волос и ногтей, для заживления ран и торможения развития остеопороза. Медь участвует в образовании фермента супероксиддисмутазы, защищая его от повреждающего действия избыточных свободных радикалов. Медь необходима для предупреждения развития патологии хрящевой ткани, так как играет важную роль в процессе синтеза коллагена-2, ингибируя остеокластическую резорбцию. Входящий в Алфлутоп марганец способствует оптимальному хондрогенезу, повышая синтез протеогликанов, предупреждая остеопению. Марганец является катализатором усвоения кальция, эффективен при остеопорозе. Доказана его роль в передаче нервных импульсов [12].

В состав Алфлутопа также входят аминокислоты, активно формирующие коллаген (рис. 3). При этом следует отметить, что изолейцин способствует восстановлению мышечной ткани после физических нагрузок, валин оказывает стимулирующее действие на мышечный метабо-

лизм, лейцин способствует росту и восстановлению мышечной и костной ткани, лизин – усвоению кальция, поддержанию мышечной массы тела, метионин действует как антиоксидант. Треонин способен поддерживать баланс белков в организме, участвуя в образовании коллагена и эластина в коже. Аргинин определяет выработку гормона роста, гистидин необходим для восстановления и роста тканей.

ВЛИЯНИЕ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Многочисленные клинические наблюдения, в том числе *in vitro*, доказывают, что Алфлутоп обладает хондропротективным, противовоспалительным, анальгетическим действием и улучшает функцию суставов [13, 14]. При проведении исследований *in vitro* по влиянию препарата Алфлутоп на факторы прогрессирования костно-суставной воспалительной патологии определялась индукция воспаления в клеточной линии человеческих ХЦ (CHON-001) с тремя типами провоспалительных стимулов, анализировалось внеклеточное высвобождение цитокинов (IL-6, IL-8 и VEGF). По результатам исследования было доказано, что Алфлутоп ингибирует клеточное высвобождение IL-6 на 16%, IL-8 на 35%, а VEGF на 56% по сравнению с контрольными клетками [15], что позволяет сделать вывод об участии Алфлутопа в регуляции экспрессии генов провоспалительных цитокинов. По результатам проведенного исследования о вызванной Алфлутопом модуляции указанных выше медиаторов воспаления можно сделать вывод о хондровосстанови-

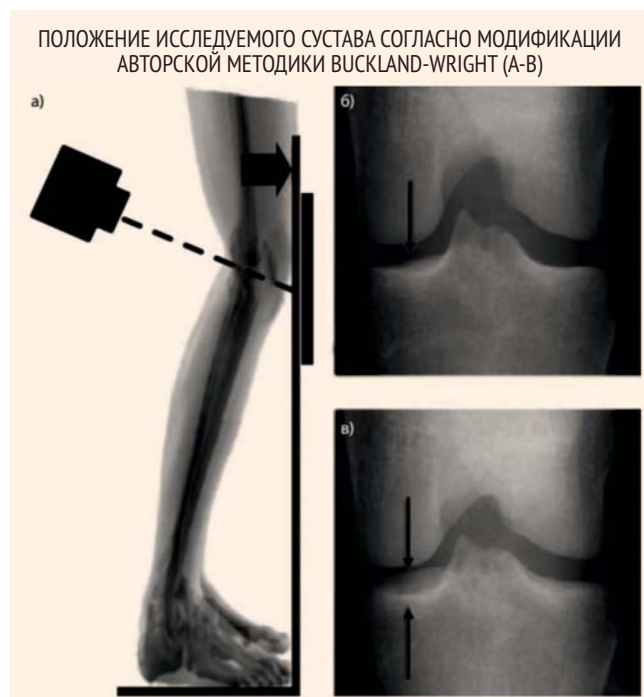
тельном действии препарата при заболеваниях опорно-двигательной системы.

Основная доказательная база по клинической эффективности Алфлутопа была представлена в многоцентровом слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных ОА коленных суставов, выполненном под руководством Л.И. Алексеевой с соавт. В исследование были включены 90 больных с ОА коленных суставов. Первая группа больных получала внутримышечные инъекции Алфлутопа по 1,0 мл курсами 20 дней с 6-месячным интервалом в течение двух лет. Второй группе назначали инъекции плацебо, а в качестве сопутствующей терапии – ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Для оценки структурно-модифицирующего действия Алфлутопа в начале и конце исследования выполняли рентгенографию коленных суставов (рис. 4), определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-2 и COMP) в динамике. Эффект Алфлутопа проявлялся сразу после завершения курса лечения и имел тенденцию к нарастанию в течение первых трех месяцев [16]. Через 2 года наблюдения оказалось, что отрицательная динамика достоверно реже выявлялась в группе больных, получавших Алфлутоп, по сравнению с группой плацебо (6,1 и 38,4% пациентов соответственно) (рис. 5–7).

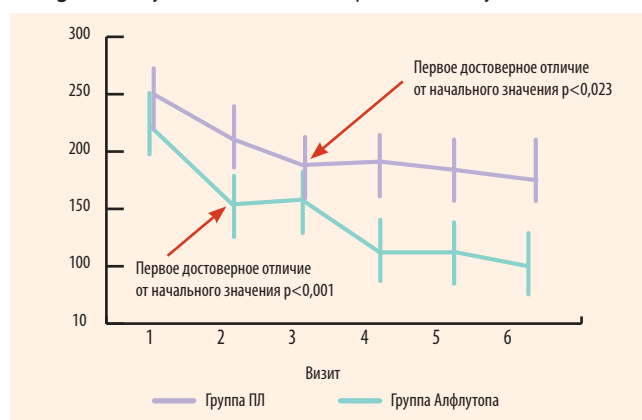
По прошествии двух лет установлено, что увеличение размеров остеофитов в группе плацебо отмечалось у 72% пациентов, а при назначении Алфлутопа – лишь у 27% (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости, критерий Уилкоксона: $p = 0,0078$; медиальные и латеральные остеофиты большеберцовой кости, критерий Уилкоксона: $p = 0,0001$ и $p = 0,0039$ соответственно). Нарастание субхондрального остеосклероза определялось в группе плацебо (критерий Мак-Немара: $p = 0,0313$). Отрицательная динамика чаще наблюдалась у больных с третьей стадией ОА, особенно у получавших плацебо. Так, более чем у половины таких больных имела отрицательная рентгенологическая динамика [17]. Таким образом, на основании двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования был доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА коленных суставов, что подтверждалось уменьшением степени деградации матрикса суставного хряща и замедлением рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов по критериям сужения суставной щели и росту остеофитов [17]. Алфлутоп снижает потребность в НПВП, улучшает состояние больных, в том числе уменьшая боль в суставах и скованность в них, улучшает функциональное состояние суставов, обладает благоприятным профилем безопасности, при этом число ответивших на терапию Алфлутопом достоверно выше по сравнению с плацебо.

В исследовании Н.И. Коршунова с соавт. «Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава» обследовали 49 больных ОА, разделенных на 2 репрезентативные группы по полу, возрасту и стадии болезни. Пациентам 1-й груп-

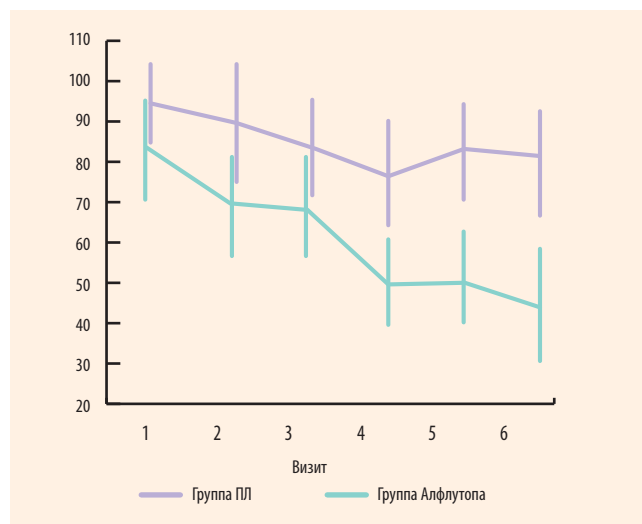
- **Рисунок 4.** Методика рентгенологического исследования
- **Figure 4.** X-ray technique



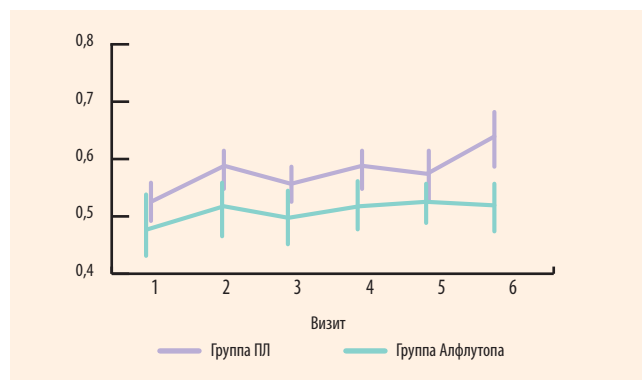
● **Рисунок 5.** Динамика интенсивности боли по WOMAC
● **Figure 5.** Dynamics of WOMAC pain intensity indices



● **Рисунок 6.** Динамика индекса WOMAC
● **Figure 6.** WOMAC Index Dynamics



● **Рисунок 7.** Динамика оценки качества жизни (EQ-5D)
● **Figure 7.** Dynamics of life quality assessment (EQ-5D)

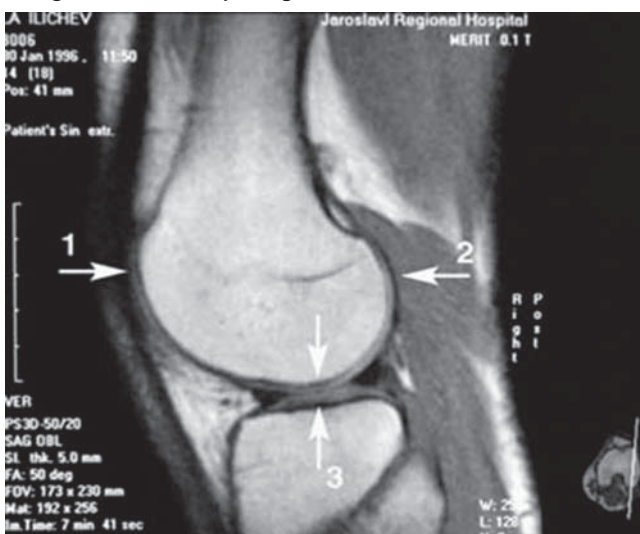


пы проводилось внутрисуставное введение Алфлутопа 2 раза в неделю (6 инъекций), затем ежедневное внутримышечное введение препарата в течение трех недель. Вторая группа получала терапию НПВП без применения хондропротекторов. В течение года было проведено два курса лечения [18]. Проводилось измерение высоты

суставного хряща в трех точках: в области передней, задней поверхности головки бедренной кости, в точке наибольшего соприкосновения бедренной и большеберцовой кости коленного сустава. В первой и второй точках измерялась высота суставного хряща бедренной кости, в третьей точке – суммарная толщина бедренной и большеберцовой кости (рис. 8). Динамика высоты суставного хряща в трех точках латерального и медиального среза коленного сустава представлена на рисунках 9 и 10. Согласно данным, полученным при визуальной оценке МРТ, в результате действия Алфлутопа на структуры коленного сустава в течение 12 месяцев в основной группе улучшение наблюдалось у 40%, ухудшение – у 12%, без изменения – у 48% больных. При этом в контрольной группе улучшение отмечалось у 17%, ухудшение – у 29%, без изменений – у 54% пациентов (рис. 11). На основании проведенного исследования можно констатировать эффективное влияние Алфлутопа на суставный хрящ и его хондропротективное действие.

Применение Алфлутопа в лечении больных ОА изучалось М.С. Светловой и В.К. Игнатьевым на примере 10 больных коксартрозом и 14 больных гонартрозом. В исследовании участвовали больные с ОА первой и второй рентгенологическими стадиями при наличии синовита. Больным основной группы назначался Алфлутоп по 1,0 мл с интервалом 3–4 дня по 2–3 инъекции в сустав с последующим внутримышечным введением по 1,0 мл через день [19]. При оценке эффективности положительный результат в группе Алфлутопа составил 95,8%, который сохранялся спустя три месяца по окончании лечения. Положительные результаты больные отмечали в 83,3% случаев через 6 месяцев, в 75% – через 12 месяцев.

● **Рисунок 8.** Дизайн МРТ-исследования
● **Figure 8.** MRI study design

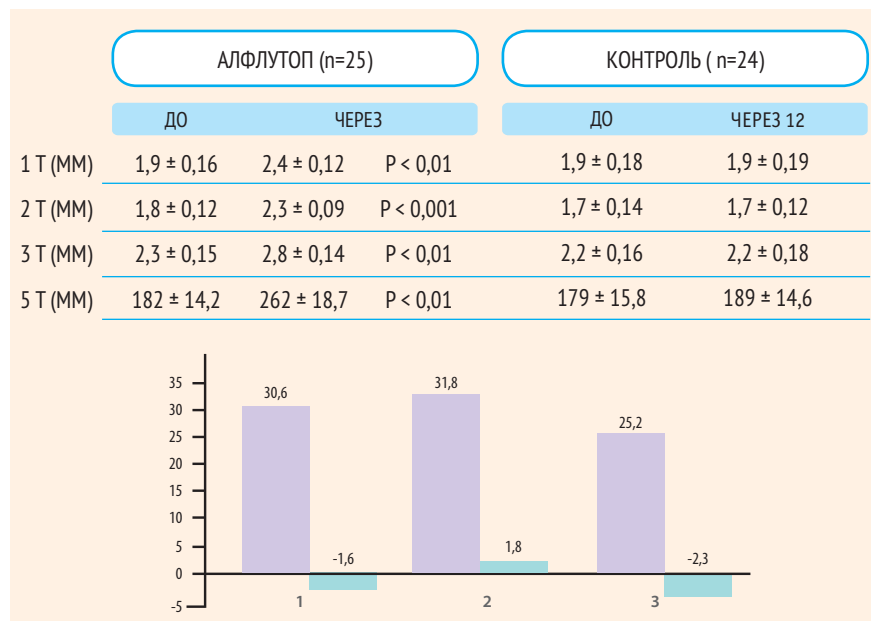


ИЗМЕРЕНИЕ ВЫСОТЫ СУСТАВНОГО ХРЯЩА В 3 ТОЧКАХ:

Область передней (1 т.) и задней (2 т.) поверхности головки бедренной кости и в точке наибольшего соприкосновения бедренной и большеберцовой костей (3 т.) коленного сустава. В 1 и 2 точках измерялась высота суставного хряща бедренной кости, в 3 точке – суммарная толщина бедренной и большеберцовой костей

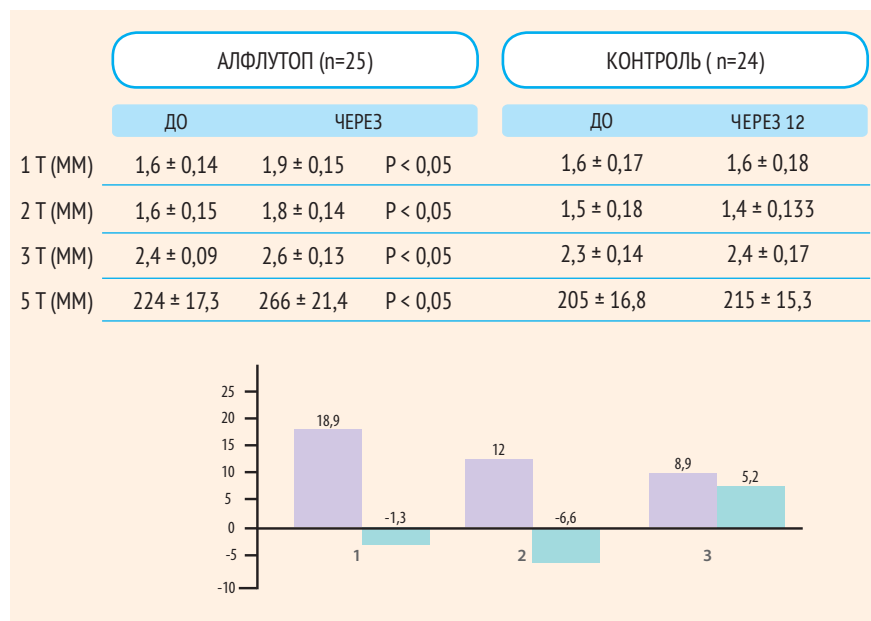
● **Рисунок 9.** Динамика высоты суставного хряща в трех точках латерального среза коленного сустава

● **Figure 9.** Dynamics of the articular cartilage height at three points of the lateral image of the knee joint



● **Рисунок 10.** Динамика высоты суставного хряща в трех точках медиального среза коленного сустава

● **Figure 10.** Dynamics of the articular cartilage height at three points of the medial image of the knee joint



Артросонография, проведенная через 1 год после завершения лечения, показала достоверное уменьшение объема жидкости в полости коленного сустава ($p < 0,05$) и толщины синовиальной оболочки ($p < 0,01$) [20]. Таким образом, Алфлутоп является эффективным средством в лечении ОА, снижающим интенсивность боли в пораженных суставах, улучшающим их функцию и сдерживающим прогрессирование ОА, препарат дает возможность значи-

тельно снизить дозу или полностью отказаться от НПВП. Алфлутоп является более эффективным при гонартрозе с использованием комбинированной схемы его введения, менее эффективным в отношении коксартроза. Повторные курсы терапии Алфлутопом необходимы, так как их проведение значительно улучшает отдаленные результаты лечения.

Л.К. Пешехонова с соавт. провели оценку роли Алфлутопа у 60 больных (37 женщин и 23 мужчины) в терапии остеоартроза, изучив динамику клинических проявлений ОА: болевого суставного синдрома по ВАШ, болей по шкале Лекена, продолжительности утренней скованности, дискомфорта после ночного отдыха, болей при ходьбе, в положении стоя, сидя, динамики функционального индекса WOMAC и шкал опросника NAQ. В группе наблюдения проводилась терапия Алфлутопом по 2,0 мл внутрисуставно 2 раза в неделю (5 инъекций на курс), затем по 1,0 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 20 дней. Указанный курс выполнялся 2 раза в год [21]. Динамика оценки болей (дискомфорта и максимальной дистанции передвижения) по шкале Лекена в баллах представлена на рисунке 12. Также проведена сравнительная оценка динамики болей по ВАШ (рис. 13).

Курсовое лечение Алфлутопом обладает значимой положительной динамикой, выражающейся в уменьшении клинических проявлений синовита (флюктуации), отека мягких тканей, толщины синовиальной оболочки. Алфлутоп является эффективным средством лечения больных гонартрозом, так как достоверно влияет на выраженность клинической симптоматики, уменьшая болевой суставный синдром, расширяя функциональные возможности пациентов и улучшая качество жизни.

Значительный интерес представляет исследование Н.А. Хитрова «Локальная инъекционная терапия поражений параартикулярных тканей» [22]. В исследовании пациенту за одну процедуру вводилось 2,0 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина в болевые точки, соответствующие анатомическому расположению энтезисов пораженных мышц. Процедуру проводили 2 раза в неделю (5 раз). При лечении 15 больных с энтезопати-

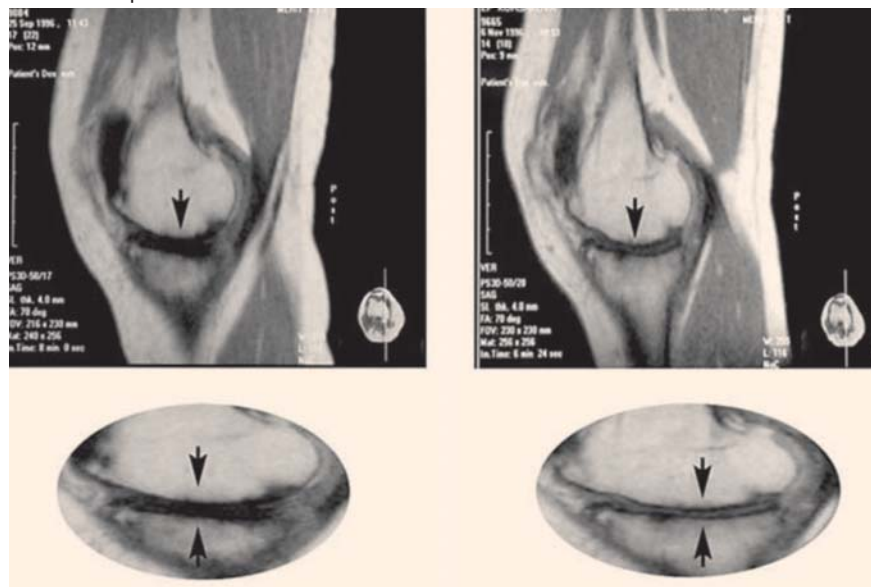
ями надостной и подлопаточной мышц было отмечено уменьшение боли по ВАШ с $65,3 \pm 8,4$ до $31,7 \pm 5,6$ мм ($p < 0,05$), увеличение объема движений с $37,6 \pm 6,2$ до $137,4 \pm 12,7$ в угловых градусах; снизилась доза принимаемых НПВП в диапазоне 30-70%. Высокая эффективность Алфлутопа была зарегистрирована при лечении 6 больных с локтевым эпикондилитом при введении 2,0 мл с 0,25%-ным раствором новокаина в болевые точки с проведением пяти сеансов 2 раза в неделю. Также эффективным было лечение 10 пациентов с трохантеритом при введении Алфлутопа в 1-3 болевые точки мягких тканей в области большого вертела. Следовательно, при лечении поражений периартикулярных тканей Алфлутопом получен выраженный клинический эффект. Процедура хорошо переносилась пациентами.

Исследование В.Н. Дроздова и Е.В. Коломийца касалось применения Алфлутопа у больных ОА с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП [23]. Наблюдались пациенты с гонартрозом и коксартрозом, принимавшие НПВП, у которых развились поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, подтвержденные клинически и эндоскопически. Перед включением в исследование, помимо клинического осмотра, выполнялось УЗИ органов брюшной полости, лабораторные клинические и биохимические анализы (общий белок, билирубин, АСАТ, АЛАТ, ЩФ, глюкоза, мочевины, креатинин); эзофагогастродуоденоскопия; исследование уровней ПГ E2 и F2A в слизистой желудка; тест на наличие *Helicobacter pylori*. В основной группе на фоне ежедневного введения Алфлутопа в дозе 1,0 мл курсом 20-21 день проводилось лечение омепразолом 20 мг 2 раза в день в течение трех недель, кларитромицином по 500 мг 2 раза в день и метронидазолом по 500 мг 2 раза в день курсом 7 дней. Пациенты контрольной группы не получали Алфлутоп. По результатам проведенного исследования Алфлутоп уменьшал сроки эпителизации язвенных и эрозивных дефектов, возникших на фоне приема НПВП в сочетании со стандартной противовоспалительной терапией; восстанавливал синтез простагландин-

нов, нарушенный приемом НПВП. Алфлутоп может служить препаратом выбора у больных ОА с развившейся НПВП-гастропатией, которым необходимо продолжать анальгетическую и противовоспалительную терапию.

Алфлутоп – безопасный и эффективный препарат для лечения ОА.

● **Рисунок 11.** Томограмма коленных суставов до лечения Алфлутопом и спустя 12 месяцев
● **Figure 11.** Tomogram of the knee joints before and 12 months later of treatment with Alflutop



● **Рисунок 12.** Оценка боли (дискомфорта и максимальной дистанции передвижения) по шкале Лекена, баллы
● **Figure 12.** Assessment of pain (discomfort and maximum distance of movement) on Leken scale, scores

ШКАЛА ЛЕКЕНА	ДО ЛЕЧЕНИЯ, БАЛЛЫ	
Продолжительность утренней скованности/ боли после вставания	$2,6 \pm 0,15$	$1,53 \pm 0,21^*$
Боли дискомфорт после ночного отдыха	$3,01 \pm 0,19$	$1,59 \pm 0,12^*$
Боль при ходьбе	$2,95 \pm 0,2$	$1,63 \pm 0,17^*$
Боль дискомфорт в положении сидя в течении 2 ч	$2,56 \pm 0,18$	$1,38 \pm 0,11^*$
Продолжительность стояния – 30 мин усиливает боль	$2,85 \pm 0,19$	$1,39 \pm 0,09^*$
Интегральная балльная шкала Лекена	$13,97 \pm 2,56$	$7,52 \pm 1,15^*$
ПРИМЕЧАНИЕ : * $p < 0,05$ – ДОСТОВЕРНОСТЬ ОТЛИЧИЙ ОТ ИСХОДНЫХ ЗНАЧЕНИЙ		
Алфлутоп достоверно улучшает параметры суставного синдрома при различных степенях функциональной нагрузки суставов, а также при движении		

нов, нарушенный приемом НПВП. Алфлутоп может служить препаратом выбора у больных ОА с развившейся НПВП-гастропатией, которым необходимо продолжать анальгетическую и противовоспалительную терапию. Алфлутоп – безопасный и эффективный препарат для лечения ОА.

- **Рисунок 13.** Сравнительная оценка динамики боли по ВА
 ● **Figure 13.** Comparative assessment of the dynamics of VAS pain indices

ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА	ДО ЛЕЧЕНИЯ, мм	ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, мм
Боли ночью в кровати	2,6 ± 0,15	1,53 ± 0,21*
Боли сидя/лежа	3,01 ± 0,19	1,59 ± 0,12*
Боли в вертикальном положении	2,95 ± 0,2	1,63 ± 0,17*
Боли при движении	2,56 ± 0,18	1,38 ± 0,11*
Болезненность при пальпации	2,85 ± 0,19	1,39 ± 0,09*
ПРИМЕЧАНИЕ : *p < 0,05 – достоверность отличий от исходных значений		
Алфлутоп достоверно уменьшает выраженность болей при различных степенях функциональной нагрузки суставов, а также при движении		

В настоящее время при формировании программ терапии ОА большое значение придается коморбидным заболеваниям, что определяет обозначение фенотипических вариантов течения ОА. Такую классификацию в 2014 г. предложило OARSI, подчеркивая роль клинических признаков, определяющих фенотипические ОА. Так, по наличию коморбидных состояний разделяют: ОА с коморбидностью и без коморбидности, причем умеренный коморбидный риск определяется пожилым возрастом, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, эрозий и язв желудочно-кишечного тракта. Высокий коморбидный риск связан с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом, болезнями почек, хронической почечной недостаточностью, кровотечениями из эрозий и язв слизистой желудочно-кишечного тракта. Одними из наиболее распространенных фенотипических вариантов течения ОА являются возрастзависимый (обусловленный секреторным воспалительным фенотипом) и метаболический (с присущим ему низкоуровневым воспалением).

В настоящее время доказанными являются клинические состояния, усугубляющие течение ОА. Так, высокий индекс массы тела (от 26 кг/м²) повышает риск ОА на 13%. Ассоциированными состояниями являются артериальная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа, которые способствуют нарастанию риска на 20, 30 и 20% соответственно. Значительно потенцирует риск остеопороз с осложнениями – в среднем на 80%. В клинических исследованиях доказана корреляция риска ОА и процессов хронизации боли. При атеросклерозе хронизация повышается на 90%, а при остеопорозе – на 97%. Согласно научным статистическим исследованиям мультиморбидность среди больных ОА составляет 82,3%, в возрасте 74 лет у мужчин среднее число нозологий достигает 7,1 ± 2,5, а у женщин – 7,0 ± 2,4. Значимым исследованием является определение влияния Алфлутопа на терапию у пациентов с коморбидными заболеваниями, в частности с атеросклерозом [24]. Формирование

артериальной атеросклеротической бляшки и прогрессия атеросклероза тесно связаны с местными и системными воспалительными реакциями, в развитии которых провоспалительные цитокины играют ведущую роль. Согласно проведенным исследованиям, Алфлутоп обладает понижающей активностью на гены, кодирующие провоспалительные факторы IL-1, IL-6, IL-8, уменьшает ядерное перемещение NF-κB за счет увеличения отношения OPG/RANKL. Таким образом, экспериментальные данные подтверждают возможность Алфлутопа замедлять прогрессирование атеросклероза [25]. Подобным образом ожирение и остеоартрит объединяет хроническое неспецифическое воспаление. Жировые клетки (адипоциты) и строма васкулярной фракции клеток белой жировой ткани вырабатывают адипокины, которые делятся на 3 типа: цитокины, факторы системы комплемента и хемоаттрактанты. Таким образом, жировая ткань продуцирует и накапливает провоспалительные цитокины, в связи с чем ожирение сопровождается слабовыраженным воспалительным процессом. Алфлутоп, ограничивая прогрессирование воспаления, оказывает эффективное действие на патогенетические процессы, протекающие у больных ОА при наличии ожирения [25].

ВЫВОДЫ

Оценивая основные клинические эффекты Алфлутопа, подтвержденные в исследованиях, следует отметить его хондропротективный эффект, обусловленный улучшением клеточного пролиферативного статуса за счет увеличения пула хондроцитов и усиления синтеза ДНК, способствующих генерации последующих репликативных фаз цикла деления. Алфлутоп способствует поддержанию взаимосвязей между клетками и внеклеточным матриксом, создающих основу для внеклеточных сигналов синтеза структурных протеинов [13].

Алфлутоп обладает противовоспалительным эффектом благодаря способности ингибировать внеклеточное высвобождение провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, медиаторов прогрессии воспаления и оказывать значительное противовоспалительное действие в рамках путей сигнализации дегенеративного статуса, что клинически подтверждается динамикой маркеров деградации хряща СТХ-2 и COMP, результатами рентгенографических исследований и магнитно-резонансной томографии [15–18].

При проведении терапии Алфлутопом доказан его анальгетический эффект, выражающийся в оптимизации болевого суставного синдрома и улучшении повседневной активности по оценкам динамики интенсивности боли по ВАШ, WOMAC, шкалам опросника HAQ [2, 3, 5, 6, 10, 16, 19, 21, 22].

В проведенных исследованиях доказана способность Алфлутопа уменьшать дозы принимаемых НПВП [4, 7, 8, 9, 14, 17, 21], что обусловлено его анальгетическим эффектом, а также отмечается гастропротективный эффект [23].

В целом терапия Алфлутопом способствует улучшению качества жизни, что базируется на всех перечисленных выше эффектах, а также укрепляет функциональное

состояние и социальную активность пациентов с коморбидными заболеваниями, в том числе лиц пожилого и старческого возраста [24, 25].

Указанные свойства позволили включить Алфлутоп в клинические рекомендации лечения ОА и широко рекомендовать этот препарат для ведения больных с коморбидными состояниями в общей врачебной практике. 

Поступила/Received 01.08.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Гроппа Л., Мыззату И., Карасава М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом. *Клиническая ревматология*. 1995;3:20-22. [Groppa L., Myznatu I., Karasawa M., et al. The efficacy of Alflutop in patients with deforming osteoarthritis. *Klinicheskaya Revmatologia*. 1995;3:20-22.] (In Russ).
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2001;2:51-53. [Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Chondroprotector Alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2001;2:51-53.] (In Russ).
- Коршунов Н.И. Хондропротективная терапия больных остеоартрозом. *Фарматека*. 2008;12(66):71-74. [Korshunov N.I. Chondroprotective therapy of patients with osteoarthritis. *Pharmateca*. 2008;12(66):71-74.] (In Russ).
- Рачин А.П. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза. *Фарматека*. 2007;19:81-86. [Rachin A.P. Evidence-based pharmacanalysis of osteoarthritis treatment. *Pharmateca*. 2007;19:81-86.] (In Russ).
- Лила А.М. Локальная терапия заболеваний суставов. *РМЖ*. 2005;13(8):535-539. [Lila A.M. Local therapy of joint diseases. *RMJ*. 2005;13(8):535-539.] (In Russ).
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Шевченко О.В. Инъекционная терапия остеоартроза. *Качество жизни. Медицина. Болезни костно-мышечной системы*. 2003;3:69-72. [Chichasova N.V., Imamedinova G.R., Shevchenko O.V. Injection therapy for osteoarthritis. *Kachestvo Zhizni. Meditsina. Bolezni Kostno-Myshechnoy Sistemy*. 2003;3:69-72.] (In Russ).
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Мач Э.С. Отчет о применении хондропротективного препарата Алфлутоп в терапии остеоартроза. ГУ институт ревматологии РАМН, 2003 г. Сб. материалов по препарату Алфлутоп за 2001–2003.1. Ромфарм компани. 119 с. [Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Chichasova N.V., Mach E.V. Report on the use of chondroprotector Alflutop in the treatment of osteoarthritis. State Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, 2003 Collected papers on Alflutop materials for 2001–2003.1. Rompharm company. 119 p.] (In Russ).
- Зборовский А.Б., Мозговая Е.Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения. *Фарматека*. 2006;19:35-40. [Zborovskiy A.B., Mozgovaya E.E. Alflutop: experience of long-continued clinical use. *Pharmateca*. 2006;19:35-40.] (In Russ).
- <http://www.chondro.jp/english/04senmon/index.html>.
- Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периапикальное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата. *Consilium medicum*. 2006;8(2):59-61. [Salikhov I.G., Volkova E.R., Yakupova S.P. Periarthral application of chondroprotectors in patients with gonarthrosis and signs of tendon-ligament apparatus injury. *Consilium Medicum*. 2006;8(2):59-61.] (In Russ).
- Pepe G.D. and Brandi M.L. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016 Sep-Dec;13(3):181-185.
- Учебник по биохимии. Под ред. Е.С. Северина, 2008. [Biochemistry guide. Under the editorship of E.S. Severin, 2008.] (In Russ.)
- Olariu L., Dumitriu B., Buse E., ROSOIU N. The in vitro effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthral pathology inflammation. *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences*. 2015;4(2):7-18.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Хондропротективный препарат Алфлутоп в лечении остеоартроза. Сб. статей «Доказательная медицина. Научное dossier: Результаты клинических исследований в реальной клинической практике за 20 лет применения Алфлутопа 1995–2014 гг.». 2015. [Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Chondroprotector Alflutop in the treatment of osteoarthritis. Collected articles «Evidence-Based Medicine. Research dossier: The results of clinical studies in real clinical practice for 20 years of use of Alflutop in 1995–2014.» 2015.] (In Russ).
- Risbud M.V. and Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Not. Rev. Rheumatol*. 2014;10:44-56.
- Алексеева Л.И. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптома- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1: оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;5:532-538. [Aleksheeva L.I., et al. A multicenter blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structural-modifying effect of Alflutop in patients with knee joint osteoarthritis. Communication 1: assessment of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2013;5:532-538.] (In Russ).
- Алексеева Л.И. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптомов структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2: оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174-177. [Aleksheeva L.I., et al. A multicenter blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structural-modifying effect of Alflutop in patients with knee joint osteoarthritis. Communication 2: assessment of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2014;52(2):174-177.] (In Russ).
- Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *РМЖ*. 2003;23:1320. [Korshunov N.I., Marasayev V.V., Baranova E.Y., et al. The role of inflammation and the assessment of Alflutop's chondroprotective effect in patients with osteoarthritis based on magnetic resonance imaging findings in the knee joint. *RMJ*. 2003;23:1320.] (In Russ).
- Светлова М.С. Применение препаратов Алфлутоп и глюкозамина гидрохлорид в лечении больных остеоартрозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2003, 25 с. [Svetlova M.S. The use of Alflutop and glucosamine hydrochloride in the treatment of patients with osteoarthritis: extended abstract of Cand. Sci. (Med.) Dissertation. Yaroslavl, 2003, 25 p.] (In Russ).
- Светлова М.С., Игнатьев В.К. Применение Алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2004;6. [Svetlova M.S., Ignatiev V.K. Use of Alflutop in the treatment of patients with osteoarthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;6.] (In Russ).
- Пешехонова Л.К., Красюков П.А., Пешехонов Д.В. Оценка роли Алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни. *Медицинский совет, Ревматология*. 2016;11. [Peshekhonova L.K., Krasuykov P.A., Peshekhonov D.V. Assessment of the role of Alflutop in the treatment of osteoarthritis: indications, clinical efficacy, tolerance and impact on the quality of life. *Meditsinsky Sovet. Revmatologia*. 2016;11.] (In Russ).
- Хитров Н.А., Локальная инъекционная терапия поражений параартикулярных тканей. *Хирургия*. 2017;11. [Khitrov N.A., Local injection therapy for para-articular tissues injury. *Khirurgiya*. 2017;11.] (In Russ).
- Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутопа у больных с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП. *Фарматека*. 2005;20. [Drozov V.N., Kolomiets E.V. Use of Alflutop in patients with gastropathy that developed during the NSAIDs therapy. *Pharmateca*. 2005;20.] (In Russ).
- Lee K.M. et al. Risk factors for osteoarthritis and contributing factors to current arthritis pain in South Korean older adults. *Yonsei Med J*. 2015;56:124-31.
- Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. М.: РНМОТ, 2016. [Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice. M.: RNMOT, 2016.] (In Russ).

Антигистаминные препараты второго поколения

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

А.А. КРИВОПАЛОВ, П.А. ШАМКИНА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович – д.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7 (812) 316-22-56;
e-mail: krivopalov@list.ru
Шамкина Полина Александровна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7 (812) 316-22-56;
e-mail: spbniilor@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Проблема диагностики и лечения аллергических ринитов сегодня является особенно актуальной в связи с увеличением распространенности этого заболевания как в России, так и за рубежом. Тремя выделенными направлениями в лечении являются: иммунотерапия, терапия элиминационная и медикаментозная. Основу фармакотерапии аллергических заболеваний составляют лекарственные препараты, действие которых направлено на главные патогенетические механизмы аллергического воспаления. Среди препаратов, рекомендованных для лечения аллергического ринита, важную роль играют антигистаминные препараты второго поколения.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты второго поколения, эбастин, ЭСПА-БАСТИН

Для цитирования: Кривопалов А.А., Шамкина П.А. Антигистаминные препараты второго поколения в комплексном лечении аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2019; 6: 110-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-110-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The second-generation antihistamines

IN THE COMPLEX TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

Alexander A. KRIVOPALOV, Polina A. SHAMKINA

Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 190013, Russia, St. Petersburg, Bronnitskaya St., 9

Author credentials:

Krivopalov Alexander Alexandrovich – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the

Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-22-56;
e-mail: krivopalov@list.ru
Shamkina Polina Aleksandrovna – Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Research

Institute of Ear, Throat, Nose and Speech» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-22-56;
e-mail: spbniilor@gmail.com

ABSTRACT

The problem of diagnosis and treatment of allergic rhinitis today is particularly relevant, due to the increasing prevalence of that disease both in Russia and abroad. The three highlighted directions of the treatment are: immunotherapy, elimination therapy and drug therapy. The basis of the pharmacotherapy of allergic diseases are medicines, which are directed to the main pathogenetic mechanisms of allergic inflammation. Among the drugs recommended for the treatment of allergic rhinitis, antihistamines of the second generation play an important role.

Keywords: allergic diseases, allergic rhinitis, second-generation antihistamines, ebastine, ESPA-BASTIN

For citing: Krivopalov A.A., Shamkina P.A. The second-generation antihistamines in the complex treatment of allergic rhinitis. *Meditinsky Sovet*. 2019; 6: 110-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-110-114>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В настоящее время аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. В последние годы результаты эпидемиологических обзоров и исследований говорят о тенденции к росту заболеваемости АР как в развитых, так и развивающихся странах.

В Соединенных Штатах Америки АР является одним из наиболее распространенных atopических заболеваний, затрагивающим от 9 до 16% населения, среди которых до 80% пациентов отмечают первые симптомы в возрасте до 20 лет. В 2012 г. в США было зафиксировано 19,1 млн случаев АР у лиц старше 18 лет и 6,1 млн – у лиц детского и подросткового возраста [1, 2]. Эпидемиологическое исследование, проводившееся в Японии с 1998 по 2008 г., определило увеличение заболеваемости АР среди населения с 29,8 до 39,4%. [3]. В крупных европейских городах (Англия, Германия, Франция) распространенность ринита колеблется от 17–28,5% среди городского и сельского населения [4–6]. По результатам работ, проводимых в разных климато-географических регионах Российской Федерации, распространенность аллергических заболеваний составила от 33 до 35%, в среднем 16,5%. К сожалению, на сегодняшний день проблема гиподиагностики аллергических заболеваний в РФ стоит особенно остро. По информации ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, при обследовании 1000 больных было выявлено, что в первый год заболевания диагноз «АР» ставился только 12% пациентов, в первые 5 лет от начала заболевания – 50%, остальным пациентам диагноз был поставлен через 9–30 лет после возникновения первых симптомов АР [7, 8].

АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованной воспалительной реакцией слизистой оболочки полости носа, которая развивается в результате попадания на нее аллергенов, и проявляющееся ежедневно хотя бы двумя из следующих симптомов: затруднением носового дыхания, выделениями из носа (ринорея), чиханием, зудом в полости носа. АР часто ассоциирован с бронхиальной астмой (БА), которая встречается у 15–38% пациентов с АР, а носовые симптомы присутствуют у 6–85% пациентов с астмой [9, 10]. Помимо того, АР рассматривается фактором риска развития астмы, причем неконтролируемый ринит среднетяжелой степени тяжести приводит к снижению контроля над симптомами БА [6, 10, 11].

По определению АР не входит в число тяжелых заболеваний, однако он существенно снижает качество жизни больных, является причиной нарушения режима сна и отдыха, ограничений в обучении и профессиональной деятельности.

Вопросы классификации АР активно обсуждаются в последние годы. Результаты многочисленных работ и исследований отражены в Международном консенсусе по лечению АР (версия Европейской академии алергологии и клинической иммунологии, 2000) и программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). По версии Международного консенсуса по лечению АР (P. van Cauwenberge и соавт., 2000), целесообразно выделить трех форм ринита: сезонной, круглогодичной и профес-

сиональной [12]. Согласно классификации ARIA (ARIA-2001, 2008, 2010, 2016), АР подразделяется в зависимости от длительности симптомов на персистирующий и интермиттирующий и в зависимости от тяжести проявления и влияния на качество жизни – на АР легкого или умеренного/тяжелого течения (табл. 1) [6].

На сегодняшний день в клинической практике используются обе классификации: как этиологическая, подразделяющая АР на сезонный и круглогодичный, так и основанная на длительности и выраженности симптомов.

В развитии АР играет роль IgE-опосредованная реакция немедленного типа (гиперчувствительность 1-го типа), которая возникает при попадании аллергенов на слизистую оболочку полости носа. Аллергены могут иметь как сезонный характер (пыльца растений, споры плесневых грибов), так и встречаться круглогодично (клещи домашней пыли, аллергены домашних животных). Также триггерами АР служат атмосферные загрязнители (выхлопные газы, озон, оксид азота, диоксид серы), табачный дым, вызывающие структурные и функциональные изменения мерцательного эпителия. Согласно современной концепции, АР характеризуется персистирующим воспалением слизистой оболочки носа. При попадании аллергена (антигена) на слизистую носа происходит каскад следующих реакций: 1) активация Т-лимфоцитов (Th0) и распознавание антигена; 2) дифференцировка Т-лимфоцитов (Th0) в Т-хелперы 2-го типа (Th2); 3) продукция посредством Th2 воспалительных цитокинов IL-4, IL-13; 4) экспрессия цитокинами на своей поверхности лигандов для CD40, что обеспечивает для В-лимфоцитов сигнал для синтеза аллерген-специфических иммуноглобулинов группы Е (IgE); 5) фиксация IgE к высокоаффинным рецепторам (FcεRI), расположенным на мембранах тучных клеток и базофилов, и низкоаффинным (FcεRII), экспрессирующимся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и Т-лимфоцитов; 6) при повторном контакте аллергена, его распознавание фиксированными IgE-антителами; 7) высвобождение из тучных клеток медиаторов аллергического воспаления (гистамина, триптазы, плазменных кининов, цистеиниловых лейкотриенов (C4, D4, E4), простагландина D2, фактора активации тромбоцитов). Медиаторы воздействуют на эндотелиальные

● **Таблица 1.** Классификация АР (ВОЗ – ARIA) [6, 7]

● **Table 1.** Classification of allergic rhinitis (WHO ARIA) [6, 7]

Интермиттирующий ринит	Персистирующий ринит
симптомы: • <4 дней в неделю • или <4 недель в год	симптомы: • >4 дней в неделю • или >4 недель в год
Ринит легкого течения	Ринит средней тяжести/ тяжелое течение
• нормальный сон, • нормальная дневная активность, занятия спортом и отдых, • нормальная работоспособность и учеба, • отсутствие мучительных симптомов	• нарушение сна, • нарушение дневной активности, занятий спортом и отдыха, • нарушение работоспособности и школьных занятий, • мучительные симптомы

клетки сосудов, оказывая сосудорасширяющее действие и повышая проницаемость сосудов, тем самым вызывая блокаду полости носа — затруднение носового дыхания; повышенная секреция влияет на возникновение обильных выделений из носа, а воздействие на нейрорецепторы слизистой оболочки носа ведет к появлению таких симптомов, как зуд и чихание [7, 13].

В зависимости от дозы аллергена и индивидуальной чувствительности у некоторых пациентов через 6–12 часов происходит развитие поздней фазы аллергической реакции, которой присуща специфическая (определенный аллерген) и неспецифическая (триггеры в виде холодного воздуха, табачного дыма, бытовых аэрозолей) гиперреактивность слизистой оболочки носа [6, 13].

В лечении АР можно выделить три основных направления: элиминационная, иммунотерапия, медикаментозная терапия. Элиминационная терапия используется для устранения аллергенов, с ее же помощью происходит контроль за состоянием окружающей среды. При снижении количества и сокращении контакта с аллергенами происходит уменьшение выраженности и кратности возникновения симптоматики заболевания. В случае атопического заболевания элиминационные мероприятия должны быть применены в первую очередь. Полное избавление от аллергена невозможно, поэтому были разработаны методы механической элиминации аллергена с поверхности слизистой носа, такие как орошение полости носа, эндоназальные спреи, души. Наиболее часто используются изотонические препараты хлорида натрия, растворы морской соли, применение которых значительно уменьшает количество аллергена на поверхности слизистой, тем самым снижая лекарственную нагрузку в этапах лечения АР.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является одним из наиболее перспективных, но пока еще только развиваемых направлений в лечении аллергиче-

ских заболеваний на сегодняшний день. Результаты исследований доказали эффективность использования этой методики аллергенами пыльцы, клещей домашней пыли, животной шерсти и перхоти. Процесс лечения методикой АСИТ достаточно длительный и трудоемкий, поэтому, несмотря на большое количество положительных и рекомендательных работ по этому способу, на первое место в лечении АР на данный момент выходит медикаментозная терапия.

В соответствии с рекомендациями Международного консенсуса лечение АР должно быть эффективным, безопасным и доступным для пациентов. Для достижения контроля над симптомами АР предлагается ступенчатая терапия, основанная на степени тяжести клинических симптомов. Принцип ступенчатого подхода к лечению АР заключается в увеличении объема терапии/переходе на ступень вверх (step up) при отсутствии контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (step down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР (табл. 2). Основу фармакотерапии АР в настоящее время составляют лекарственные средства, действие которых направлено на главные патогенетические механизмы аллергического воспаления. Фармакотерапия АР предусматривает использование H_1 -блокаторов (как оральных форм, так и интраназальных), топических глюкокортикоидов, сосудосуживающих средств и антилейкотриеновых препаратов [6, 7, 14–16].

Среди рекомендованных для лечения АР препаратов наиболее применяемыми являются антигистаминные препараты. H_1 -антагонисты первого поколения обладают достаточным количеством побочных эффектов, заключающихся в первую очередь в выраженном седативном действии, кратковременном эффекте, нарушении зрения, дисфункции желудочно-кишечного тракта. Поэтому, учитывая нежелательные явления, первое

● **Таблица 2.** Ступенчатая терапия АР [16, 17]

● **Table 2.** Step therapy of allergic rhinitis [16, 17]

Элиминационная терапия			
Иммунотерапия			
Медикаментозная ступенчатая терапия			
Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4
Один препарат из: - оральные/интраназальные деконгестанты, - оральные/интраназальные антигистаминные, - интраназальные кромоны, - интраназальные кортикостероиды, - антагонисты лейкотриеновых рецепторов	Один из: - интраназальный ГКС, - оральные/интраназальные антигистаминные, - антагонисты лейкотриеновых рецепторов	Комбинирование интраназальных ГКС с препаратами: - оральные/интраназальные антигистаминные, - антагонисты лейкотриеновых рецепторов	- Терапия омализумабом в случае тяжелого АР в сочетании с БА - Решение вопроса о хирургическом лечении сопутствующей патологии
Препараты быстрого действия: - оральные/интраназальные деконгестанты, - антихолинергетики			оральные ГКС

Примечание. Перед переходом на следующий этап терапии (step up) необходимо перепроверить диагноз и/или приверженность лечению, оценить влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических особенностей.

поколение антигистаминных препаратов не применяется в большинстве стран мира. H_1 -антагонисты второго поколения лишены вышеперечисленных побочных эффектов, они не приводят к индукции печеночного метаболизма, и их эффективность со временем не снижается, в связи с чем возможно длительное применение этой группы препаратов в лечении аллергических заболеваний. Новое поколение антигистаминных препаратов включает неседативные агенты дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин, эбастин и слабоседативные агенты цетиризин и левоцетиризин [6, 7, 10].

В клинических рекомендациях Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов отмечается необходимость увеличения дозы антигистаминных препаратов 2-го поколения для достижения значимого терапевтического эффекта [18]. Среди препаратов, представленных на сегодняшний день на отечественном рынке, двойная дозировка возможна лишь у эбастина (ЭСПА-БАСТИН®, esparma GmbH). Особенностью фармакокинетики эбастина является его быстрая метаболизация в фармакологический активный метаболит каребастин, обладающий высокой биодоступностью. Свое действие препарат начинает через 1 ч после однократного приема 10 мг препарата ЭСПА-БАСТИН®. Прием пищи не влияет на его абсорбцию из желудочно-кишечного тракта. Каребастин активно связывается с белками плазмы и имеет высокий объем распределения.

Согласно исследованию P. Gehhano et al. (1996), эбастин в дозах 60 мг/сут, в 3–6 раз превышающих терапевтические, не оказывал заметного действия на интервал QT, о чем свидетельствовало отсутствие разницы с данными, полученными при испытании плацебо [19].

Среди препаратов, увеличивающих концентрацию эбастина в сыворотке крови, – эритромицин и кетоконазол, поэтому вместе эти препараты не применяются. Эбастин ингибирует анти-IgE-зависимое высвобождение простагландинов и лейкотриенов клетками назальных полипов, а также таких цитокинов, как GM-CSF, фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-8. Эбастин также редуцирует высвобождение GM-CSF в назальном секрете, уменьшает назальную эозинофилию, количество эозинофилов в крови и уровень эозинофильного катионного белка (eosinophil cationic protein, eCp) в плазме [20]. Эти механизмы эбастина более эффективно способствуют регрессу обострения хронического воспалительного процесса при АР, а следовательно, предотвращению развития осложнений и присоединению других коморбидных состояний.

Высокая эффективность и безопасность применения препарата эбастин подтверждена результатами многочисленных клинических исследований, проведенных в России и за рубежом. По результатам многоцентрового двойного слепого исследования была доказана клиническая эффективность антигистаминных препаратов (эбастин 20 мг, эбастин 10 мг, цетиризин 10 мг) в лечении симптомов АР. Однако через неделю лечения более быстрый регресс заболевания отмечался у пациентов, применявших эбастин в дозировке 20 мг, что подтверждается динамикой балльной оценки выраженности симптомов ($-13,7 \pm 4,7$ в

группе «эбастин», 20 мг; $-11,8 \pm 3,8$ в группе «эбастин», 10 мг; $p = 0,027$). По данным исследования, преимуществами применения эбастина 20 мг в сравнении с эбластином 10 мг и цетиризином 10 мг является быстрое достижение терапевтического эффекта и более высокий уровень эффективности при купировании тяжелых проявлений АР [19].

Другое рандомизированное двойное слепое исследование, проводимое R.J. Davies (1998), доказало клиническую эффективность применения эбастина в лечении сезонного ринита. На фоне применения эбастина в дозировке 20 мг/сут по сравнению с лоратадином 10 мг/сут в течение 4 недель отмечался более выраженный регресс клинической симптоматики заболевания (ринорея, заложенность носа). Снижение общего назального индекса у пациентов, получающих эбастин, отметились на $3,03 \pm 2,11$ балла, тогда как при применении лоратадина – на $2,08 \pm 1,78$ балла. Улучшение самочувствия и снижение выраженности симптомов в конце лечения отметили 82% пациентов, применяющих эбастин, в группе пациентов с лоратадином отметили стабилизацию состояния лишь 65% людей. Терапевтический эффект эбастина отмечался длительный, что позволяло в полной мере контролировать симптомы ринита в течение дня. Результаты исследования свидетельствуют о возможности применения препарата эбастин в изменчивой дозировке, при необходимости увеличивая ее до 20 мг/сут при лечении более тяжелых проявлений заболевания, при сохранении показателей безопасности и переносимости [21].

P. Ratner и соавт. (2000) проводили сравнительное клиническое исследование эффективности эбастина 20 мг/сут и лоратадина 10 мг/сут. В исследовании 2003 г. третью группу сравнения составили пациенты, получающие плацебо. Применение обоих антигистаминных препаратов оптимально контролировало симптомы сезонного АР, но по результатам клинически более эффективным оказалось назначение эбастина. При лечении эбластином в дозировке 20 мг/сут отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений [22, 23].

M. Robert и соавт. (2013) в клиническом испытании, проведенном параллельным двойным слепым плацебо-контролируемым методом, определяли эффективность комбинации эбастина в дозировке 10 мг/сут и деконгестивной терапии для облегчения симптомов простуды у пациентов. Критерием оценки выступал статистический анализ субъективных и объективных параметров. По результатам в группе получавших комбинированное лечение (эбастин + деконгестант) процент пациентов с положительной динамикой состояния в течение 3 дней от начала терапии отмечался гораздо выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (соответственно, 75,8 и 57,6%; $p < 0,001$). При сравнении уменьшения выраженности глазных и носовых симптомов отмечалась статистически значимая разница в пользу группы с комбинированной терапией. У всех пациентов определялась хорошая переносимость назначенных препаратов, что подтверждает безопасность применения комбинации эбастина и деконгестивной терапии для симптоматического лечения простудных заболеваний [24].

В 2015 г. российскими учеными проводилось сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности применения препаратов эбастин, цетиризин и лоратадин в лечении пациентов с сезонным АР. Результаты исследования убедительно показали, что с помощью монотерапии антигистаминным препаратом второго поколения можно успешно купировать как назальные, так и конъюнктивальные симптомы ринита. Все применяемые препараты показали хорошую терапевтическую эффективность и безопасность в течение 2-недельного курса лечения, однако же более быстрый и выраженный клинический эффект был отмечен в группе пациентов, применявших эбастин. Также в исследовании проводилась оценка маркера аллергического воспаления в полости носа – эозинофильного катионного протеина,

который определялся в назальных смывах до начала и в конце лечения. Снижение этого показателя оказалось более выраженным у пациентов, получавших эбастин (на 37%). Таким образом, применение препарата эбастин продемонстрировало хорошую эффективность и положительное влияние на качество жизни у пациентов с сезонным АР [25].

Обобщая вышесказанное, эбастин (ЭСПА-БАСТИН®), являясь антигистаминным препаратом второго поколения, обладает высоким профилем эффективности и безопасности, продолжительным действием, крайне редким развитием побочных эффектов, в связи с чем может быть рекомендован для широкого применения в практике оториноларинголога для лечения АР.



Поступила/Received 01.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Amritwar A.U., Lowry C.A., Brenner L.A., Hoisington A.J., Stiller J.W., Hamilton R. et al. Mental health in allergic rhinitis: depression and suicidal behavior. *Curr. Treat. Options Allergy*. 2017;4(1):71–97. doi: 10.1007/s40521-017-0110-z.
- Stewart M., Ferguson B.J., Fromer L. Epidemiology and burden of nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010;3:37–45. doi:10.2147/IJGM.S8077.
- Okubo K., Kuroo Y., Ichimura K., Enomoto T., Okamoto Y., Kawauchi H. et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergology International*. 2017;66(2):205–219. doi:10.1016/j.alit.2016.11.001.
- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D.A. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122:81–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
- Orhan F., Karakas T., Cakir M., Aksay A., Baki A., Gedik Y. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban Schoolchildren in the eastern Sea region of Turkey. *J. Clin. Exp. Allergy*. 2009;39:1027–1035. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03263.x.
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J. Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Рязанцев С.В., Артюшкин С.А. Аллергический ринит: этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: методические рекомендации. СПб.: Полифорум Групп. 2017. [Ryazansev S.V., Artyushkin S.A. Allergicheskij rinit: etiology, patogenez, osobennosti farmakoterapii: metodicheskie rekomendacii. SPB.: Poliforum Grupp, 2017.] (In Russ.)
- Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *Российский аллергологический журнал*. 2008;6:3–14. [Bogova A.V., Ilina N.I., Luss L.V. Tendentsii v izuchenii epidemiologii allergicheskikh zabolevaniy v Rossii za posledniye 10 let. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal*. 2008;6:3–14.] (In Russ.)
- Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A., Kunz R., Vist G., Brozek J. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64:383–394. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., Schwartz S.R., Baroddy F.M., Bonner J.R. et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:1–43. doi: 10.1177/0194599814561600.
- Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C., Liard R., Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J. Allergy Clin Immunol.* 1999;104:301–304. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70370-2.
- Van Cauwenberge P., Bachert C., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI. Positionpaper. *Allergy*. 2000;55:116–134.
- Wachs M., Proud D., Lichtenstein L.M. et al. Observations on the pathogenesis of nasal priming. *J. Allergy Clin Immunol.* 1989;84:492–501. doi:10.1016/0091-6749(89)90362-x.
- Дробик О.С., Насунова А.Ю. Аллергический ринит – взгляд аллерголога. *Вестник оториноларингологии*. 2014;2:82–85. [Drobik O.S., Nasunova A.Yu. Allergic rhinitis: allergist's point of view. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;2:82–85.] (In Russ.)
- Ненасшева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2015;1(29):12–18. [Nenasheva N.M. Stepwise Therapy for Reaching Control over Allergic Rhinitis. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2015;1(29):12–18.] (In Russ.)
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P.W. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. doi:10.1111/all.12573.
- Себекина О.В., Бодня О.С. Аллергический ринит: вчера, сегодня, завтра. Место новой инновационной формы антигистаминного препарата в лечении аллергического ринита. *Медицинский оппонент*. 2018;1:38–47. [Sebekina O.V., Bodnya O.S. Allergic rhinitis: yesterday, today, tomorrow. Place of new innovative form of antihistamine in the treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskij opponent*. 2018;1:38–47.] (In Russ.)
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Bachert C., Canonica G.W., Demoly P., Durham S.R. et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2003;58:192–197. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00054.x.
- Gehhano P., Bremard-Oury C., Zeisser Ph. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 1996;76:507–512. doi:10.1016/s1081-1206(10)63269-3.
- Campbell A., Michel F.B., Bremard-Oury C., Crampette L., Bousquet J. Overview of allergic mechanisms: ebastine has more than an antihistamine effect. *Drugs*. 1996;52(1):15–19. doi:10.2165/00003495-199600521-00005.
- Davies R.J. Efficacy and tolerability comparison of ebastine 10 and 20 mg with loratadine 10 mg: A double-blind, randomised study in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin. Drug Invest.* 1998;16:413–420. doi:10.2165/00044011-199816060-00001.
- Ratner P.H., Lim J.C., Georges G.C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group. *J. Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1101–1107. doi:10.1067/mai.2000.105525.
- Ratner P., Hampel F., Gipsert J. Efficacy of ebastine in the control of nasal congestion associated with allergic rhinitis. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2003;25:111–115. doi:10.1358/mf.2003.25.2.723684.
- Robert M., Llorens M., Garcia E., Luria X. Эффективность и переносимость эбастина в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией для облегчения симптомов простуды (ассоциированного ринита). *Трудный пациент*. 2013;11(1):35–40. [Robert M., Llorens M., Garcia E., Luria X. Efficiency and tolerance of ebastine in dosage of 10 mg in combination with decongestive therapy for relief of cold symptoms (associated rhinitis). *Trudnyj pacient*. 2013;11(1):35–40.] (In Russ.) doi:10.1016/j.ejim.2004.03.009.
- Бодня О.С., Ненасшева Н.М., Андренова Г.В., Синявкин Д.О., Я.В. Бодня Я.В. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом. *Consilium medicum*. 2017;3(19):66–73. [Bodnya O.S., Nenasheva N.M., Andrenova G.V., Sinyavkin D.O., Bodnya Ya.V. Comparative efficacy of different antihistamines II generation in adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Consilium medicum*. 2017;3(19):66–73.] (In Russ.)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ПРОЙДЕТ 22-24 МАЯ В МОСКВЕ



В столице в мае вновь пройдет ежегодный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. 15-ый международный конгресс – это возможность объединить усилия врачей, экспертов и ученых из разных стран и обменяться актуальной медицинской информацией в области аллергологии и иммунологии.

С 22 по 24 мая в отеле Рэдиссон Славянская пройдет 15-ый международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. Ведущие зарубежные и российские эксперты будут обсуждать актуальные вопросы аллергологии, иммунологии, оториноларингологии, дерматологии, вакцинопрофилактики и многое другое. Участники конгресса узнают о самых современных научных достижениях, о новых тенденциях, технологиях и препаратах, применяемых в повседневной практике для улучшения диагностики, лечения и профилактики не только иммунологических или аллергологических заболеваний, но и любых иммунозависимых болезней.

Даты проведения конгресса: 22-24 мая 2019

Место: Москва, площадь Европы, д. 2 Отель Рэдиссон Славянская

Концепция мероприятия: международная встреча специалистов современной аллергологии и иммунологии

Участие в конгрессе бесплатное, но необходима предварительная регистрация. Также участники могут приобрести **материалы конгресса с презентациями** за 3000 рублей.

Участников конгресса ожидают:



семинары



симпозиумы



круглые столы



Узнать подробности о 15-ом международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии и зарегистрироваться можно здесь:



Витамин D и острые респираторные инфекции:

ПРОФИЛАКТИКА ИЛИ ЛЕЧЕНИЕ?

Н.Б. ЛАЗАРЕВА¹, Е.В. РЕБРОВА¹, Л.Р. ПАНТЕЛЕЕВА¹, А.Ю. РЯЗАНОВА², Д.А. БОНДАРЕНКО¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

Информация об авторах:

Лазарева Наталья Борисовна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (916) 619-87-84; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Реброва Екатерина Владиславовна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский госу-

дарственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (929) 921-10-00; e-mail: katrina1987@rambler.ru
Пантелеева Лола Реминджановна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); e-mail: panteleeva.l@mail.ru

Рязанова Анастасия Юрьевна – доцент кафедры клинической фармакологии и

интенсивной терапии, с курсом клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nastasyakus@mail.ru

Бондаренко Дмитрий Александрович – студент лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

РЕЗЮМЕ

Витамин D обладает большим количеством биологических эффектов благодаря влиянию на рецептор витамина D, который присутствует в большинстве тканей организма. Возможная роль витамина D при инфекциях объясняется его влиянием на механизмы врожденного и приобретенного иммунного ответа. Немаловажным действием витамина D является также подавление им воспалительных процессов.

Поскольку дефицит витамина D многими учеными относится к так называемым «сезонным стимуляторам» развития острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особенный интерес вызывают возможности профилактического и терапевтического применения витамина D в сезон ОРВИ и гриппа.

Наиболее важным фактом, доказывающим возможную протективную роль витамина D при гриппе и других острых респираторных инфекциях, является 25-гидроксикальциферол-стимулированная продукция антимикробных пептидов, таких как дефенсин и кателицидин. Эти эндогенные пептиды действуют напрямую, разрушая не только микробные патогены, но и вирусы, в т. ч. вирус гриппа.

Ключевые слова: витамин D, инфекции дыхательных путей, грипп, ДЕТРИМАКС витамин D₃

Для цитирования: Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Пантелеева Л.Р., Рязанова А.Ю., Бондаренко Д.А. Витамин D и острые респираторные инфекции: профилактика или лечение? *Медицинский совет*. 2019; 6: 116-124. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-116-124>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D and acute respiratory infections:

PREVENTION OR TREATMENT?

Nataliya B. LAZAREVA¹, Ekaterina V. REBROVA¹, Lola R. PANTELEEVA¹, A.Yu. RYAZANOVA², Dmitri A. BONDARENKO¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 400131, Russia, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, 1

Author credentials:

Lazareva Nataliya Borisovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7 (916) 619-87-84; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Rebrova Ekaterina Vladislavovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow

State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7 (929) 921-10-00; e-mail: katrina1987@rambler.ru

Panteleeva Lola Remindzhanovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: panteleeva.l@mail.ru

Ryazanova Anastasia Yuryevna – Associate Professor of the Chair for Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with a

course of Clinical Pharmacology of Faculty of Continuing Medical Education, Clinical Allergology of Faculty of Continuing Medical Education Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: nastasyakus@mail.ru

Bondarenko Dmitri Alexandrovich – a student of the Chair for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

ABSTRACT

Vitamin D has a large number of biological effects due to the effect on the vitamin D receptor, which is present in most tissues in the body. The possible role of vitamin D in infections is explained by its effect on the mechanisms of the innate and acquired immune response. Suppression of the inflammatory response is also an important effect of vitamin D.

Many scientists strongly believe that vitamin D deficiency is among the so-called «seasonal stimulators» of acute respiratory viral infections (ARVI), the potential for the prophylactic and therapeutic use of vitamin D in the season of ARVI and influenza is of particular interest.

25-hydroxycalciferol-stimulated production of antimicrobial peptides, such as defensin and cathelicidin is the most important fact proving the possible protective role of vitamin D in influenza and other acute respiratory infections. These endogenous peptides have a direct action, destroying not only microbial pathogens, but also viruses, including the influenza virus.

Keywords: vitamin D, respiratory tract infections, flu, DETRIMAX vitamin D₃

For citing: Lazareva N.B., Rebrova E.V., Panteleeva L.R., Ryazanova A.Yu., Bondarenko D.A. Vitamin D and acute respiratory infections: prevention or treatment? *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 116-124. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-116-124>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в мире является одной из самых высоких. Обсервационные исследования указывают на стойкую корреляцию между низким уровнем 25-гидроксикальциферола, основного активного метаболита витамина D, и восприимчивостью к ОРИ [1, 3, 4].

Еще с 1930-х гг. известно, что основной физиологической функцией витамина D является регуляция кальциево-фосфорного обмена и обеспечение нормального состояния костной ткани. За минувшие годы открыто множество его новых функций. Установлено, что этот витамин участвует в обеспечении деятельности практически всех органов и систем, в т. ч. системы иммунитета, а его дефицит существенно влияет на здоровье и качество жизни. Кроме того, по своей сути он является прогормоном, превращающимся в организме в свою гормональную форму – 1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол [1,25(OH)2D]. В последние годы установлено, что рецепторы к витамину D (VDR) имеются во многих тканях и клетках, включая иммунокомпетентные клетки, клетки мозга, кишечника, простаты, легочной ткани.

Витамин D всегда относился к группе жирорастворимых витаминов. Но, в отличие от всех витаминов, он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, поскольку витамин D [7, 8]: 1) биологически неактивен; 2) не является кофактором ферментов в отли-

чие от большинства витаминов; 3) может самостоятельно синтезироваться в организме, причем синтез его происходит из ацетата и холестерина подобно всем стероидным гормонам; 4) путем метаболизации в организме превращается в активную гормональную форму, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места своего непосредственного образования; 5) обладает многообразными биологическими эффектами за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися на тканях-мишенях [9, 10].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИТАМИНА D

Витамин D проявляет свои биологические эффекты только в виде активной гормональной формы (кальцитриол) путем взаимодействия ее со специфическими VDR [11]. Основной, давно известной специфической функцией гормональной формы этого витамина является поддержание гомеостаза кальция и фосфора, осуществление процессов минерализации и ремоделирования костной ткани. Существует от 200 до 2000 генов, непосредственно или косвенно реагирующих на воздействие витамина D. Спектр доказанного биологического воздействия чрезвычайно широк и включает ингибирование клеточного деления, вызывая терминальную дифференцировку, стимуляцию выработки инсулина, апоптоз, подавление продукции ренина, стимуляцию продукции макрофагами

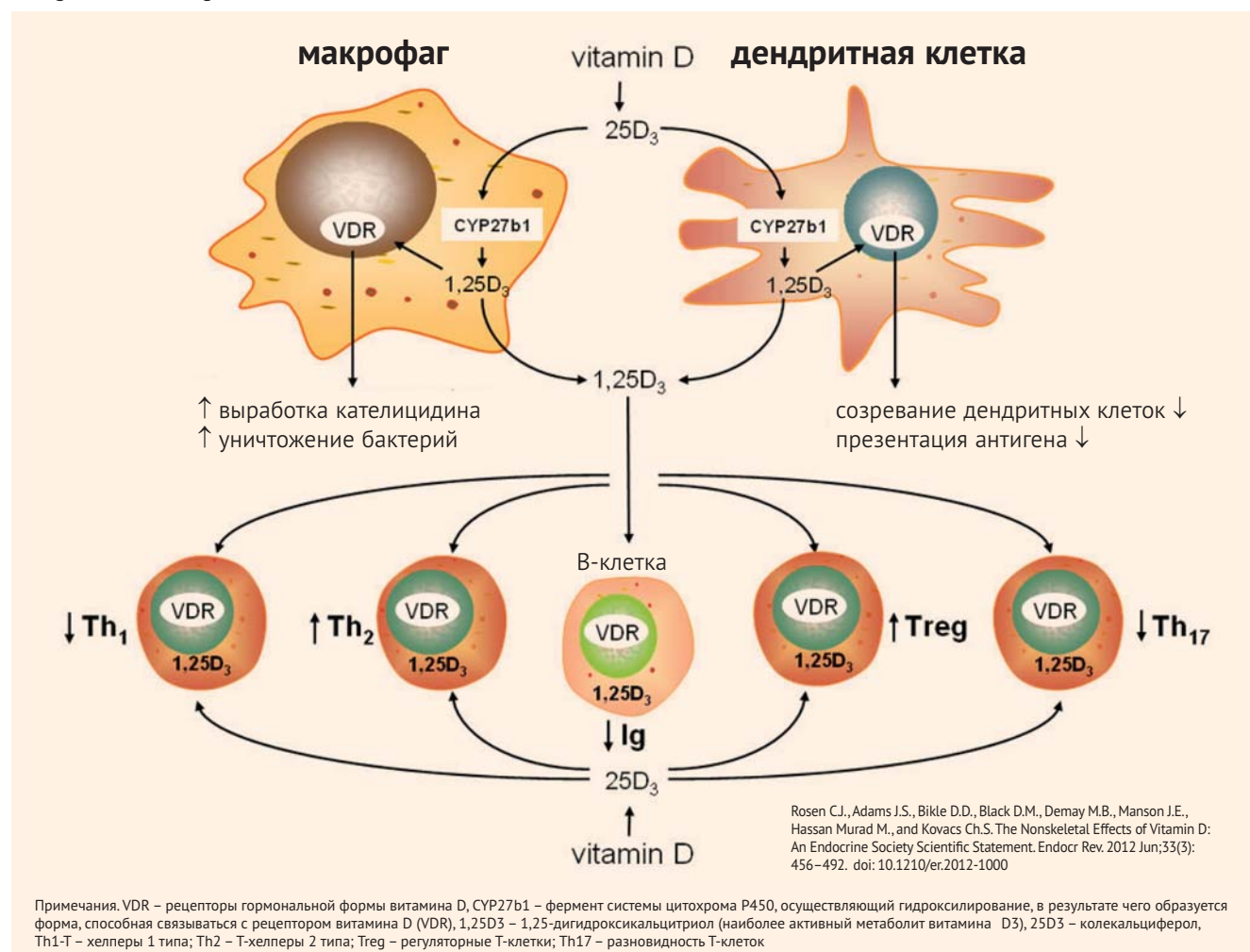
кателицидина – пептида, проявляющего антимикробное действие в отношении многих бактерий, вирусов и грибов [11]. В процессе метаболизма витамин D подвергается последовательному гидроксилированию, в результате чего образуется форма, способная связываться с рецептором витамина D. Основные ответы включают индукцию синтеза антибактериального кателицидина, а также активацию фагоцитоза. В отличие от моноцитарно-макрофагальной системы, основной функцией витамина D в дендритных клетках является регуляция созревания клеток и способности представлять антиген Т-клеткам. Витамин D обладает способностью влиять на пролиферацию и фенотип Т-клеток, изменять цитокиновый профиль Т-лимфоцитов, способствуя развитию гуморального иммунного ответа: ингибировать экспрессию цитокинов Th1, увеличивая экспрессию цитокинов Th2. Витамин D может также влиять на приобретенный иммунитет, стимулируя образование регуляторных Т-клеток (Treg). Показано снижение экспрессии Th17-клетками провоспалительного цитокина ИЛ-17 (интерлейкин-17), участву-

ющего в развитии аутоиммунных процессов. (рис.) [12, 13]. Комиссией по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов установлена причинно-следственная связь между потреблением витамина D с пищей и его вкладом в нормальное функционирование иммунной системы и здоровой воспалительной реакции, а также в поддержании нормальной функции мышц [14].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И КРИТЕРИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D

В соответствии с Клиническими рекомендациями ассоциации эндокринологов в качестве показателя обеспеченности витамином D обычно используют уровень циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л) соответствует дефициту витамина, диапазон 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л) свидетельствует о недостаточной обес-

- **Рисунок.** Иммунологические эффекты витамина D
- **Figure.** Immunological effects of vitamin D



печенности организма этим витамином. При адекватной обеспеченности организма концентрация находится в диапазоне 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), при глубоком дефиците концентрация снижается до уровня <10 нг/мл.

УЧАСТИЕ ВИТАМИНА D В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Связываясь со специфическими рецепторами, витамин D способствует экспрессии генов *camp* и *defB2*, запускающих транскрипцию кателицидина¹ и β -дефенсинов² – низкомолекулярных (2–6 kDa) катионных белков, называемых «эндогенными антибиотиками» [17–25]. Данные пептиды обнаруживаются на коже, роговице глаз, языке, в слюнных железах, пищеводе, респираторном тракте и обладают антимикробным действием на различные бактерии, грибки и вирусы [21–23, 26–29]. Бета-дефенсины содержатся почти во всех типах лейкоцитов и эпителиальных клеток, тогда как альфа-дефенсины – преимущественно в нейтрофильных гранулоцитах, NK-клетках, Т-лимфоцитах, эпителиальных клетках тонкого кишечника. Большинство дефенсинов встраиваются в мембрану микробной клетки и, «продырявливая» ее, вызывают мембранную деполяризацию и лизис. Результат защитного действия этих факторов оказывается очень мощным. Например, *in vitro* кателицидин показал эффективность против устойчивых к антибиотикам синегнойной палочки [30] и микобактерий туберкулеза [19, 20], а альфа-дефенсины – против ВИЧ-1 вируса [29]. Если в норме содержание данных пептидов, например, в коже, может быть невелико, то при воспалении оно резко возрастает [31]. Дефенсины принимают участие и в адаптивном иммунном ответе. Например, дефенсин-1, нейтрофильный пептид человека, который имеется также и в эпителии слизистых, хемотаксически привлекает в инфицированный участок моноциты, Т-лимфоциты, дендритные клетки и тучные клетки [32]. Естественные киллерные Т-(NKT) клетки также принято относить к системе врожденного иммунитета. В число функций NKT входит и защита организма от аутоиммунных нарушений.

ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D

Дефицит витамина D может быть признан «сезонным стимулятором» развития ОРВИ. Тот факт, что эпидемии гриппа в умеренных широтах наиболее интенсивны в месяцы, следующие за зимним солнцестоянием, позволил Р. Эдгару Хоуп-Симпсону предположить наличие сезонных колебаний содержания стероидных гормонов, влияющих на иммунную систему человека, уровень которых низок во время сезона гриппа, но достигает максимума в

летний период, когда заболеваемость гриппом и другими ОРИ минимальна [33–35].

Наиболее важным фактом, доказывающим возможную протективную роль витамина D при гриппе и других ОРИ, является 25-гидроксикальциферол-стимулированная продукция антимикробных пептидов, таких как дефенсин и кателицидин. Эти эндогенные пептиды действуют напрямую, разрушая не только микробные патогены, но и вирусы, в т. ч. вирус гриппа [34, 36, 37].

Производство кателицидина зависит от концентрации 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови. В работах Lang и Samaras [37] было показано, что содержание 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови на уровне 30 нг/мл необходимо для оптимальной индукции мРНК кателицидина, однако повышение уровня 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови до 40 нг/мл не приводило к усилению эффекта.

Следующий факт, который поддерживает противовирусную активность витамина D, – модуляция воспалительного ответа. Синтез провоспалительных цитокинов в ответ на вирус гриппа, по-видимому, коррелирует с тяжестью заболевания [33, 34]. Khare et al. [38] в исследованиях на культуре тканей (эпителиальные клетки легких человека A549) выявили значительное снижение продукции ФНО-альфа, интерферона-бета, интерлейкинов 6 и 8, индуцированной вирусом гриппа A H1N1 на фоне введения 25-гидроксикальциферола до или во время инфицирования вирусом гриппа.

В последующем Helming et al. [39] выявили способность 25-гидроксикальциферола снижать продукцию провоспалительных цитокинов путем модуляции макрофагов, предотвращая чрезмерную секрецию ими многих цито- и хемокинов. На основании полученных данных авторы предположили, что 25-гидроксикальциферол участвует в регуляции по типу отрицательной обратной связи, в которой интерферон γ -активированные макрофаги индуцируют высвобождение 25-гидроксикальциферола. Когда этот метаболит накапливается в достаточной концентрации, экспрессия рецептора витамина D синергически индуцируется и транслоцируется в ядро. Затем в ядре он может подавлять гены, кодирующие многие провоспалительные белки, такие как *CCL5*, *CXCL16*, *IFI203*, *FCGR1*, *FCGR3*, *TLR2*, *IRF2*, *CXCL10*, и *CXCL9*. Клеточный ответ, вызванный продукцией интерферона γ , имеет решающее значение для последствий гранулематозных заболеваний, таких как туберкулез и саркоидоз [33, 39].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ БЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РИСК РАЗВИТИЯ И ТЕЧЕНИЕ ОРИ

Данные лабораторных и эпидемиологических исследований послужили предпосылкой к проведению ряда рандомизированных контролируемых исследований применения витамина D для профилактики развития ОРИ (табл.).

Moan et al. [33, 40] сравнили сезонность смертей от гриппа и пневмонии в Норвегии с уровнями витамина D в

¹ Кателицидины – антимикробные пептиды, различающиеся по первичной структуре активных молекул, но имеющие схожие прочасти их молекул-предшественниц, представляющие собой белки, гомологичные ингибитору катепсина L (кателин) из лейкоцитов свиньи. Обладают широким спектром антимикробного действия против грамположительных и грамотрицательных бактерий, низших грибов и оболочечных вирусов, они обеспечивают эффективность киллерной стадии фагоцитарного процесса.

² Дефенсины – катионные пептиды иммунной системы, активные в отношении бактерий, грибов и многих оболочечных и безоболочечных вирусов.

● **Таблица.** Ключевые клинические исследования в отношении эффектов витамина D при гриппе, острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей (ОРИ), пневмонии, опубликованные в период между 2009 и 2018 г.

● **Table.** Key clinical studies on the effects of vitamin D on influenza, acute respiratory infections of the upper respiratory tract (ARI), pneumonia, published between 2009 and 2018

Автор / год исследования	Дизайн исследования / продолжительность, сезон / место проведения	Размер выборки / участники	Суточная доза витамина D	Конечные точки оценки эффективности	Результаты	Статистический анализ (уровень достоверности)
Li-Ng et al., 2009 [51]	Рандомизированное клиническое исследование / зимние месяцы / США	162 / взрослые	2000 ME	Первичные: симптомы ОРИ (опросник) Вторичные: продолжительность симптомов ОРИ	48 случаев ОРИ в основной группе / 50 случаев в группе плацебо	$p = 0,57$ 95% ДИ* (1,8–2,1) $p = 0,86$
Laaksi et al., 2010 [41]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование / октябрь – март / Финляндия	164 / мужчины 18–28 лет, находящиеся на военной службе	400 ME	Число дней нетрудоспособности из-за ОРИ	Основная группа – 51,3% не заболели ОРИ. Плацебо – 15,5% пациентов не заболели ОРИ	$p = 0,045$
Urashima et al., 2010 [42]	Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах / декабрь – март / Япония	167 школьников	1200 ME	Первичные: число заболевших гриппом (вирус типа А) Вторичные: обострение астмы у детей с предшествующим диагнозом астмы	Основная группа – 18/167 (10,8%). Плацебо – 31/167 (18,6%)	ОР* 0,58; 95% ДИ (0,34, 0,99); $p = 0,04$
Berry et al., 2011 [43]	Одномоментное / Великобритания	6789 / британцы 1958 года рождения	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола в плазме / ОРИ	Основная группа – 2. Плацебо – 12	ОР = 0,17; 95% ДИ (0,04–0,73); $p = 0,06$
Aregbesola et al., 2013 [44]	Проспективное исследование / 9,8 года / Финляндия	1421 / 723 мужчины и 698 женщин, 53–73 года	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола / спирометрия ОФВ ₁ и ФЖЕЛ	Повышение концентрации 25-гидроксикальциферола на каждые 10 нМ/л снижает риск развития ОРИ на 7%	95% ДИ (3–11)
Maman et al., 2017 [46]	Исследование случай – контроль / Иран	73 пациента с внебольничной пневмонией / 76 здоровых (контроль)	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола / частота госпитализации из-за пневмонии	Повышение концентрации 25-гидроксикальциферола на каждые 10 нМ/л ассоциируется с увеличением ОФВ ₁ на 8 мл и ФЖЕЛ на 13 мл	95% ДИ (3–13) для ОФВ ₁ ; 95% ДИ (7–20) для ФЖЕЛ
Mamani et al., 2017 [46]	Исследование случай – контроль / Иран	73 пациента с внебольничной пневмонией / 76 здоровых (контроль)	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола в плазме / риск ВП	Низкая концентрация 25-гидроксикальциферола ассоциировалась с увеличением риска госпитализации из-за пневмонии в 2,6 раза	95% ДИ (1,4–5,0); $p = 0,05$
Waples et al., 2018 [47]	Обсервационное исследование / июль 2015 – июнь 2016 / Аргентина	167 пациентов с ВП, 59% женщин, 57,4 ± 19,6 года	-	Концентрация 25-гидроксикальциферола / индекс CURB-65 (спутанность сознания, уремия, частота дыхания, низкое артериальное давление, возраст ≥ 65 лет) и ССГ (сопутствующая патология по Чарлсону)	Риск развития пневмонии при концентрации 25-гидроксикальциферола < 10 нг/мл – 3,69	95% ДИ (1,46–9,31); $p = 0,006$
					Концентрация 25-гидроксикальциферола обратно коррелировала с индексами CURB-65 и ССГ	$p = 0,049$ $p = 0,07$

* ДИ – доверительный интервал

**ОР – относительный риск

плазме крови. Исследования проводились в 1980–2000 гг. В ходе исследования авторы пришли к выводу о том, что большое количество случаев смерти от зимнего гриппа и пневмонии в Норвегии связано с низким уровнем витамина D в это время года. Данные подтверждают гипотезу, что витамин D действует как фактор профилактики гриппа и пневмонии, хотя неясно, является ли это действие прямым или опосредованным и какие механизмы доминируют в борьбе с вирусными инфекциями.

Laaksi et al. [41] провели плацебо-контролируемое двойное слепое исследование (октябрь – март), в котором приняли участие 164 добровольца из числа молодых финских мужчин (в возрасте 18–28 лет), проходящих военную подготовку. Участники были рандомизированы в группу вмешательства ($n = 80$) и получали 400 МЕ витамина D ежедневно или в группу плацебо ($n = 84$). После 6 мес. исследования средняя концентрация 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови составила $71,6 \pm 22,9$ нМ/л ($n = 58$) в основной группе и $51,3 \pm 15,5$ нМ/л в группе плацебо ($n = 50$) ($p < 0,001$). В качестве основной конечной точки рассматривалось количество дней нетрудоспособности из-за ОРИ. Доля участников, не заболевших ОРИ на протяжении 6 мес. исследования, была достоверно выше в основной группе (51,3%) по сравнению с группой плацебо (35,5%) ($p = 0,045$). Полученные результаты подтвердили наличие профилактического эффекта приема витамина D при инфекциях дыхательных путей, и, согласно регрессионному анализу, авторы отметили, что отношение рисков нетрудоспособности из-за инфекции дыхательных путей было ниже в группе получающих витамин D по сравнению с группой плацебо.

Обнадеживающие результаты по применению витамина D для профилактики гриппа были получены Urashima et al. [42] в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования витамина D₃ (1200 МЕ/сут) у школьников в период с декабря по март. В ходе исследования оценивалась заболеваемость гриппом А, подтвержденная присутствием антигена гриппа. В основной группе гриппом заболели 18 из 167 (10,8%) детей, в то время как в группе плацебо – 31 из 167 (18,6%) детей (относительный риск (ОР) = 0,58; 95% ДИ: 0,34–0,99; $p = 0,04$).

Положительная роль витамина D при респираторных инфекциях и влияние на функции легких были подтверждены Berry et al. [43], которые использовали данные одномоментного исследования 6789 человек 1958 года рождения – участников общенационального когортного британского исследования. Авторы измеряли уровень 25-гидроксикальциферола, функцию легких, форсированную жизненную емкость и частоту ОРИ с 45-летнего возраста. Они показали линейную связь между уровнем дефицита витамина D, сезонными инфекциями и функцией легких. Увеличение концентрации 25-гидроксикальциферола на каждые 10 нМ/л было связано с 7% снижением риска развития ОРИ. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях.

Aregbesola et al. [44] исследовали риск госпитализации с пневмонией у стареющего населения в восточной Фин-

ляндии. На основании исследования авторы предположили обратную корреляцию между концентрацией в сыворотке 25-гидроксикальциферола и риском развития пневмонии.

Jones et al. [45] исследовали 46 образцов крови у взрослых и детей, некоторые из которых перенесли грипп. Определяли уровень ретинол-связывающего белка, витамина D и антител. В 44 случаях была выявлена недостаточность ретинол-связывающего белка и/или витамина D. Кроме того, уровень витамина D коррелировал с уровнем IgM и IgG3 крови, в то время как уровень ретинол-связывающего белка – с уровнем IgG4 и IgA. Известно, что витамины А и D имеют решающее значение для здорового иммунного ответа со стороны слизистой оболочки у мышей; IgA является первой линией защиты слизистой оболочки от патогенных микроорганизмов. Таким образом, по мнению авторов, результаты предполагают, что и у людей существует корреляция между содержанием витаминов А и D и профилем антител.

Авторы предположили, что данные витамины могут участвовать в развитии дендритных клеток, необходимых для презентации антигена; активации Т-лимфоцитов; активации, деления и созревания В-лимфоцитов; стабилизации дифференцированных антител продуцирующих клеток. Согласно Jones et al. [45], эти результаты подтверждают необходимость дальнейших исследований применения витаминов, особенно в период вакцинации против гриппа для повышения эффективности вакцин и профилактики заболеваний дыхательных путей.

Интересные данные были представлены Mamani et al. [46] и Brance et al. [47]. В своих исследованиях они показали обратную корреляцию между уровнем 25-гидроксикальциферола и тяжестью внебольничной пневмонии, оцениваемой по индексу CURB65 (спутанность сознания, уремия, частота дыхания, низкое артериальное давление, возраст ≥ 65 лет).

Nanri et al. [48, 49] в исследовании «случай – контроль» среди работников четырех японских компаний обнаружили, что риск заболеть гриппом в зимний период был более низким у лиц, имеющих достаточный уровень витамина D (25-гидроксикальциферол ≥ 30 нг/мл), но это отмечалось только среди непривитых участников. В подгруппе пациентов, вакцинированных от гриппа, уровень 25-гидроксикальциферола в плазме значимо не коррелировал с заболеваемостью гриппом.

В 2017 г. были опубликованы результаты крупнейшего метаанализа [1], посвященного оценке взаимосвязи между профилактическим назначением витамина D и частотой развития респираторных инфекций. Для проведения метаанализа проводился поиск рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применения витамина D₃ или D₂. Критериями включения исследований в метаанализ являлись наличие одобрения этического комитета, проспективный характер исследования и оценка частоты заболеваемости ОРИ в качестве конечной точки исследования. Было отобрано 25 подходящих рандомизированных контролируемых исследований (11 321 участник в возрасте от 0 до 95 лет,

из них у 10 933 участников (96,6%) были получены индивидуальные данные).

В результате было установлено, что добавление витамина D снижает риск развития хотя бы одного эпизода ОРИ на 12% (отношение шансов (ОШ) 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,96; $p < 0,001$). Снижение риска ОРИ было более выраженным в подгруппах пациентов, получающих витамин D ежедневно или еженедельно без дополнительного болюсного введения (скорректированное ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72–0,91), по сравнению с пациентами, получающими болюсное введение витамина D (скорректированное ОШ 0,97; 95% ДИ 0,86–1,1; $p = 0,05$). Среди пациентов, получающих витамин D ежедневно или еженедельно, более выраженное профилактическое действие наблюдалось в подгруппах пациентов, имеющих исходно низкий уровень 25-гидроксикальциферола (< 25 нмоль/л). Риск развития хотя бы одного эпизода ОРИ на фоне терапии витамином D снижался на 70% (скорректированное ОШ 0,30; 95% ДИ 0,17–0,53), в то время как в подгруппе пациентов с нормальным уровнем 25-гидроксикальциферола (≥ 25 нмоль/л) риск ОРИ снижался на 25% (скорректированное ОШ 0,75; 95% ДИ 0,60–0,95; уровень достоверности различий между подгруппами $p = 0,006$). Ежедневное или еженедельное применение витамина D среди пациентов с более высокими исходными концентрациями 25-гидроксикальциферола (≥ 25 нмоль/л) также достоверно защищало от развития ОРИ. Терапия витамином D не влияла на долю участников, у которых развилось хотя бы одно неблагоприятное событие (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,80–1,20; $p = 0,93$). Таким образом, применение витамина D не сопровождалось развитием неблагоприятных лекарственных реакций и приводило к достоверному уменьшению числа эпизодов ОРИ, наиболее выраженному в подгруппах пациентов, имеющих исходный дефицит витамина D и получающих его ежедневно или еженедельно [1].

СПОСОБЫ УЛУЧШЕНИЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ВИТАМИНОМ D

Интенсивность эндогенного синтеза витамина D изменяется в течение года [5]. Максимальные концентрации 25(ОН)D в плазме крови отмечаются после летних месяцев. В северном полушарии на широте более 40° с. ш. солнечная инсоляция недостаточна для синтеза витамина D в коже в период с октября по март. Многие российские города (Москва, Новосибирск, Екатеринбург, Казань, Красноярск) находятся на 55 – 56° с. ш., Пермь и Санкт-Петербург – на 58 – $59^\circ 54'$ с. ш., Иркутск – на 53° с. ш.,

Саратов, Воронеж – на 51° с. ш. Таким образом, эндогенный синтез витамина D на территории нашей страны недостаточен для обеспечения потребности организма в этом витамине. Существенная доля российской популяции зависит от алиментарного витамина D, т. е. поступающего с пищей, и запасов его в организме, которые позволяют поддерживать нормальный статус витамина D, особенно в зимний период [5].

Научно обоснованным и широко апробированным в мировой и отечественной практике способом коррекции дефицита и оптимизации обеспеченности детского и взрослого населения витамином D является обогащение этим витамином пищевых продуктов массового потребления, а также его использование в виде БАД к пище. В частности, ДЕТРИМАКС® витамин D₃ производится в виде таблеток и содержит 1000 МЕ холекальциферола (витамина D₃) в своем составе. Одним из преимуществ ДЕТРИМАКС® является дозировка 1000 МЕ витамина D – общепризнанная безопасная суточная доза, не требующая контроля анализа крови [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты крупнейшего проведенного метаанализа свидетельствуют, что применение витамина D способствует снижению риска возникновения острых инфекций дыхательных путей. Среди тех, кто получал витамин D ежедневно или еженедельно, профилактическое действие в отношении развития инфекций было наиболее выражено у лиц с исходным дефицитом витамина D, хотя и в подгруппе пациентов, имеющих более высокие исходные концентрации 25-гидроксикальцитриола, наблюдалась данная закономерность.

Учитывая, что для большинства населения России характерен сниженный уровень витамина D в крови, обусловленный недостаточным эндогенным синтезом в силу географического расположения нашей страны и неадекватным потреблением рыбы, представляется целесообразным и обоснованным дополнительный прием витамина D взрослым населением нашей страны. Анализ данных литературы и нормативной базы других стран показал, что доза 25 мкг/сут (1000 МЕ/сут) является эффективной дозой для профилактики ОРИ и гриппа, она существенно ниже терапевтических доз, а также верхнего допустимого уровня его потребления, т. е. является безопасной для улучшения статуса витамина D у населения.



Поступила/Received 30.03.2019

DETRIMAX[®]

VITAMIN D₃

1000 МЕ

в 1 таблетке Детримакс Витамин D₃



ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ¹:

1. Поддержанию здоровой иммунной функции.
2. Укреплению костно-мышечной системы.
3. Повышению энергетического потенциала организма.
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы.
5. Поддержанию нормальной репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин.

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.0.000001.01.18 от 9 января 2018 г.

2. Рекомендации российской ассоциации по остеопорозу, 2016 г.

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
- Grijalva C.G., Nuorti J.P., Grin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302:758-766. doi:10.1001/jama.2009.1163.
- Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134:1129-1140. doi:10.1017/S0950268806007175.
- Jolliffe D.A., Griths C.J., Martineau A.R. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321-329. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.11.017.
- 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. *Вопр. питания*. 2017;86(2):47-62. [Kodentsova V.M., Mendel O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. The physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. Status update on the problem. *Vopr. Pitaniya*. 2017;86(2):47-62.] (In Russ).
- Рылова Н.В., Мальцев С.В., Жолинский А.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы. *Практическая медицина*, 2017;5(106):10-14. [Rylova N.V., Maltsev S.V., Zholinsky A.V. The role of vitamin D in the regulation of the immune system. *Practical Medicine*, 2017;5(106):10-14.] (In Russ).
- Громова О.А. Витамины детям: «за» и «против». По материалам 4-го Европейского конгресса педиатров, 2010:112-116. [Gromova O.A. Vitamins for children: pro and con. According to the materials of the 4th European Congress of Pediatricians, 2010:112-116.] (In Russ).
- Семин С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D. *Педиатрия*. 2012;91(2):122-131. [Semin S.G. Prospects for studying the biological role of vitamin D. *Pediatrya*. 2012;91(2):122-131.] (In Russ).
- Коровина Н.А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. *Педиатрия*. 2008;87(4):124-130. [Korovina N.A. Modern ideas about the physiological role of vitamin D in healthy and sick children. *Pediatrya* 2008;87(4):124-130.] (In Russ).
- Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *РМЖ*. 2009;17(7):477-486. [Schwartz G.Ya. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction. *RMJ*. 2009;17(7):477-486.] (In Russ).
- Hosseini-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013;88(7):720-755.
- Hosseini-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3). Article ID e58725.
- Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin. *EFSA J*. 2012;10(7). Article ID 2813. 45 p. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.
- Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin D and normal function of the immune system and inflammatory response (ID 154, 159), maintenance of normal muscle function (ID 155) and maintenance of normal cardiovascular function (ID 159) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2010;8(2). Article ID 1468. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1468/epdf>.
- Draft Vitamin D and Health Report. Scientific Consultation: 22 July to 23 September 2015 SACN. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/447402/Draft_SACN_Vitamin_D_and_Health_Report.pdf.
- Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr. Bull.* 2014;39(4):322-350. doi: 10.1111/mbu.12108.
- Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. *Медицинская иммунология*. 2014;16(6):499-530.
- Herr C., Shaykhiyev R., Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007;7(9):1449-1461.
- Liu P.T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.* 2007;179(4):2060-2065.
- Martineau A.R., Leandro A.C., Anderson S.T., Newton S.M., Wilkinson A.C., Nicol M.P. et al. Association between Gc genotype and susceptibility to TB is dependent on vitamin D status. *Eur. Respir. J.* 2010;35(5):1106-1112.
- Menzies B.E., Kenoyer A. Signal transduction and nuclear responses in *Staphylococcus aureus*-induced expression of human β -defensin 3 in skin keratinocytes. *Infect. Immunol.* 2006;74(12):6847-6854.
- Nizet V., Ohtake T., Lauth X., Trowbridge J., Rudisill J., Dorschner R.A. et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*. 2001;414(6862):454-457.
- Saiman L., Tabibi S., Starner T.D., San Gabriel P., Winokur P.L., Jia H.P. et al. Cathelicidin peptides multiply antibiotic-resistant pathogens from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45:2838-2844.
- Yim S., Dhawan P., Ragunath C., Christakos S., Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J. Cyst. Fibros.* 2007;6(6):403-410.
- Zhang L., Yu W., He T., Yu J., Caffrey R.E., Dalmasso E.A. et al. Contribution of human α -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science*. 2002;298(5595):995-1000.
- Signorello L.B., Shi J., Cai Q., Zheng W., Williams S.M., Long J. et al. Common variation in vitamin D pathway genes predicts circulating 25-hydroxyvitamin D levels among African Americans. *PLoS One*. 2011;6(12):e28623.
- White J.H. Vitamin D signalling, infectious diseases and regulation of innate immunity. *Infect. Immun.* 2008;76(9):3837-3843.
- Yim S., Dhawan P., Ragunath C., Christakos S., Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J. Cyst. Fibros.* 2007;6(6):403-410.
- Zhang L., Yu W., He T., Yu J., Caffrey R.E., Dalmasso E.A. et al. Contribution of human α -defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science*. 2002;298(5595):995-1000.
- Wang T.T., Nestel F.P., Bordeau V., Nagai Y., Wang Q., Liao J. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004;173(5):2909-2912.
- Цыпкина Е.А., Феденко Е.С., Пинегин Б.В. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика больных atopическим дерматитом и пиодермией на фоне персистирующей колонизации кожи *S. Aureus*. *Российский алергологический журнал*. 2011;4:416-418. [Tsyvkina E.A., Fedenko E.S., Pinegin B.V. Comparative clinical and immunological characteristics of patients with atopical dermatitis and pyoderma against the background of persistent colonization of skin with *S. Aureus*. *Rossiyskiy Allergologicheskij Zhurnal*. 2011;4:416-418.] (In Russ).
- Dijk A., van Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P. Avian defensins. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2008;124:1-18.
- Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza – Prevention or Therapy? *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2419. doi:10.3390/ijms19082419.
- Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:1129-1140.
- Jakóbiśiak M. Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej. In: *Immunologia*, 2nd ed.; Wydawnictwo Naukowe PWN: Warsaw, Poland, 1995:28-36.
- Grant W.B., Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato-Endocrinol.* 2009;1:215-219.
- Lang P.O., Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: Does the vitamin D status (H)arm the body? *J. Aging Res.* 2011;2012.
- Khare D., Godbole N.M., Pawar S.D., Mohan V., Pandey G., Gupta S. et al. Calcitriol [1,25(OH)2D3] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur. J. Nutr.* 2013;52:1405-1415.
- Helming L., Böse J., Ehrchen J., Schieße S., Frahm T., Geffers R. et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon γ -mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106:4351-4358.
- Moan J., Dahlback A., Ma L.W., Juzeniene A. Influenza, solar radiation and vitamin D. *Dermato-Endocrinol.* 2009;1:307-309.
- Laaksi I., Ruohola J.-P., Mattila V., Auvinen A., Ylikomi T., Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: A randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J. Infect. Dis.* 2010;202:809-814.
- Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1255-1260.
- Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br. J. Nutr.* 2011;106:1433-1440.
- Aregbesola A., Voutilainen S., Nurmi T., Virtanen J.K., Ronkainen K., Tuomainen T.P. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and the risk of pneumonia in an ageing general population. *J. Epidemiol. Community Health*. 2013;67:533-536.
- Jones B.G., Oshansky C.M., Bajracharya R., Tang L., Sun Y., Wong S.S. et al. Retinol binding protein and vitamin D associations with serum antibody isotypes, serum influenza virus-specific neutralizing activities and airway cytokine profiles. *Clin. Exp. Immunol.* 2015;183:239-247.
- Mamani M., Mucelli N., Ghasemi Basir H.R., Vasheghani M., Poorolajal J. Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and community-acquired pneumonia: A case-control study. *Int. J. Gen. Med.* 2017;13:423-429.
- Brance M.L., Miljevic J.N., Tizziani R., Taberna M.E., Grossi G.P., Toni P. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin. Respir. J.* 2018;12:2220-2227.
- Nanri A., Nakamoto K., Sakamoto N., Imai T., Akter S., Nonaka D., Mizoue T. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. *Clin. Nutr.* 2017;36:1288-1293.
- Gui B., Chen Q., Hu C., Zhu C., Hu G. Effects of calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamin D3) on the inflammatory response induced by H9N2 influenza virus infection in human lung A549 epithelial cells and in mice. *Viral. J.* 2017;14:10-20.
- Li-Ng M., Aloia J.F., Pollack S., Cunha B.A., Mikhail M., Yeh J., Berbari N. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol. Infect.* 2009;137:1396-1404.
- Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium / eds A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle. Washington DC: National Academies Press, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>.
- Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). EFSA J., 2016. URL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>.
- Российские рекомендации по остеопорозу 2016 г. [Russian guidelines for osteoporosis 2016] (In Russ).

10/04/19



XXIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОЖИЛОЙ ЧЕЛОВЕК В НЕВРОЛОГИИ. ДЕГЕНЕРАТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Научные руководители:

Владимир Иванович Шмырев

Доктор медицинских наук, профессор, Заведующий кафедрой неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ

Светлана Ивановна Гаврилова

Доктор медицинских наук, профессор, Заведующая отделом гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Анатолий Иванович Мартынов

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Президент Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов», врач высшей категории по специальностям терапия и кардиология, академик Международной академии информационных процессов и технологий, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач РСФСР, Лауреат Премии Совета Министров СССР

09.00 — 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание Правительства Москвы
Малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

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

Назначение КОК

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Л.Ю. КАРАХАЛИС, Г.А. ПЕНЖОЯН, М.Н. КАРАХАЛИС

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Информация об авторах:

Карахалис Людмила Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (988) 244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru

Пенжоян Григорий Артемович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (861) 222-01-63; e-mail: Pga05@mail.ru

Карахалис Марк Николаевич – студент 6-го курса лечебного факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (918) 957-32-89; e-mail: mark_karakhalis@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сегодня назначение комбинированных оральных контрацептивов с фолатами рассматривается не только как надежная контрацепция, но и как лечение гиперандрогенных дермопатий и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: КОК, фолаты, СПЯ, гиперандрогения, ССЗ

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Карахалис М.Н. Назначение КОК для снижения риска сердечно-сосудистой патологии. *Медицинский совет.* 2019; 6: 126-128. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-126-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COC's application

FOR DECREASING CARDIOVASCULAR RISKS

Lyudmila YU. KARAKHALIS, Grigory A. PENZHONYAN, Mark N. KARAKHALIS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 350063, Russia, Krasnodar, Mitrofana Sedina St., 4

Author credentials:

Karakhalis Lyudmila Yuryevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (988) 244-40-44; e-mail: lomela@mail.ru

Penzhoyan Grigory Artemovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (861) 222-01-63; e-mail: Pga05@mail.ru

Karakhalis Mark Nikolaevich – 6th year student, General Medicine Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (918) 957-32-89; e-mail: mark_karakhalis@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Nowadays application of combined oral contraceptives with folates is considered not only as effective contraception, but also as treatment of hyperandrogenic dermatopathy and prophylaxis of cardiovascular diseases.

Keywords: COC, folates, PCOS, hyperandrogenia, cardiovascular diseases

For citing: Karakhalis L.Yu., Penzhoyan G.A., Karakhalis M.N. COC's application for decreasing cardiovascular risks. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 6: 126-128. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-126-128>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – распространенное заболевание, поражающее около 10–15% женщин репродуктивного возраста с широкой распространенностью ановуляторных циклов [1, 2]. СПЯ приводит к развитию метаболического синдрома с клиническим вовлечением сердечно-сосудистой системы (ССС), что развивается вследствие нарушенного метаболизма липидов и глюкозы, сопутствующей гипертензии, системного воспалительного ответа [3]. Диастолическая дисфункция при СПЯ сочетается с высоким уровнем гомоцистеина у худых пациенток и с ожирением, и все это сопровождается инсулинорезистентностью [4–7]. Системный обзор и метаанализ ряда публикаций показал, что у пациенток с СПЯ существует 2-кратный риск развития артериальной патологии, при этом индекс массы тела (ИМТ) не влиял на повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний при СПЯ [8–12]. СПЯ – это независимый маркер долгосрочного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК) является терапией первой линии при долгосрочном управлении СПЯ, терапия КОК может восстанавливать менструальный цикл, улучшать гиперандрогению и, обеспечивая надежную контрацепцию, защищать эндометрий, препятствуя развитию злокачественных процессов эндометрия, при этом использование КОК оказывает больше пользы, чем вреда [13]. Назначение препаратов КОК, способствующих нормализации биохимических нарушений и клинических проявлений гиперандрогении, содержащих метаболически нейтральный гестаген, является актуальной задачей. К таким гестагенам относится дроспиренон (ДРСП). Учитывая, что повышенный уровень гомоцистеина сопровождается СПЯ, назначение КОК, содержащих фолаты, способствует профилактике сердечно-сосудистой патологии. Нами проведено исследование, направленное на изучение влияния дроспиренон-содержащего контрацептива с фолатами (метафолин) на клиническую картину гиперандрогении, объем яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и уровень гомоцистеина с фолатами [14]. При назначении ДРСП/ЭЭ мы руководствовались дифференцированным выбором комбинированных оральных контрацептивов (КОК), соответствующим нашим исследованиям 2006 г. [15].

Цель исследования – определить влияние дроспиренон-содержащего контрацептива с фолатами (метафолин) на уровень гомоцистеина как маркера сердечно-сосудистой патологии у пациенток с СПЯ.

Материалы и методы. Обследовано 33 пациентки с СПЯ, подтвержденным данными УЗИ, которое проводили на 5–7-й день самостоятельного или индуцированного менструального цикла (МЦ). Проводилось определение объема яичников, оценивали клинические признаки гиперандрогении (наличие акне, себореи, гирсутизма и др.). Гирсутное число подсчитывали по шкале Ферримена и Гэллвея, больше или равное 6 баллам считали выше нормы. Комплексную оценку типов кожи и волос проводили с помощью опроса, осмотра и себутап-анализа. Нами также определялся уровень фолиевой кислоты и

гомоцистеина до назначения КОК. УЗИ проводили на аппарате HD15 (США), биохимические анализы делали на биохимическом автоматическом анализаторе VitaLit 1000 (Италия). Статистическое исследование проводилось в среде пакета Statistica с. Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда: число женщин (n), среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), достоверность выборок (p) по t -критерию Стьюдента. Тенденцию к статистически значимым различиям принимали при $p \leq 0,05$. Рассчитывали ранговые корреляции Спирмена [16].

Результаты. Средний возраст обследованных пациенток составил $29,121 \pm 3,008$ года. Индекс массы тела (ИМТ) был $24,47 \pm 2,585$ кг/м² ($18,3$ – $28,8$ кг/м²). Длительность МЦ была $32,455 \pm 2,526$ дня (28 – 36 дня) при менструации длиной в $3,333 \pm 0,736$ дня (2 – 4 дня), при этом болезненность во время месячных отсутствовала, не было и обильных менструаций. Менархе у обследованных пациенток наступило в $13,788 \pm 0,927$ года (11 – 15 лет). Нерегулярные менструации были у подавляющего числа обследованных: $84,85\%$ (24 пациентки). Беременность была только у 1 пациентки, закончившаяся самопроизвольным прерыванием ее в I триместре. Для всех пациенток характерным было наличие акне (100%), при этом обнаружена сильная статистическая связь сочетания СПЯ и акне ($R = 0,756$). Себорея была у $69,7\%$ (23 пациентки), при наличии умеренной статистически значимой взаимосвязи ($R = 0,46$).

Определение уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина проводилось накануне назначения КОК и через 12 месяцев приема ДРСП/ЭЭ (табл. 1).

Уровень гомоцистеина до приема КОК находится выше верхней границы нормальных его значений. Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте контрацептива, содержащего фолаты: нормализация уровня гомоцистеина ведет к профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), что особенно актуально при гиперандрогении (как известно, повышенный уровень андрогенов также ведет к рискам возникновения ССЗ).

● **Таблица 1.** Изменение уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина на фоне КОК

● **Table 1.** Changes in folic acid and homocysteine status due to combined oral contraceptive therapy

Показатель	До использования КОК $n = 33$ $M \pm m$, Ме, [25–75%]	Через 12 мес. приема КОК $n = 33$ $M \pm m$, Ме, [25–75%]	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	$17,139 \pm 4,846$ 16,6 [13,1–21,6]	$5,343 \pm 1,0$ 5,3 [4,5–5,8]	$<0,0001$
Фолиевая кислота, нмоль/л	$11,294 \pm 2,619$ 11,9 [8,9–12,9]	$16,137 \pm 2,362$ 16,7 [15,8–17,1]	$<0,001$

● **Таблица 2.** Изменение объема яичников (см³) на фоне приема КОК

● **Table 2.** Changes in the ovarian volume (cm³) due to combined oral contraceptive therapy

Показатель	До использования КОК n = 33	Через 12 мес. приема КОК n = 33	p
	M ± m, Me, [25–75%]	M ± m, Me, [25–75%]	
Объем правого яичника	37,064 ± 3,049 37,1 [34,5–38,8]	25,06 ± 4,067 24,9 [22,3–26,8]	<0,001
Объем левого яичника	41,4 ± 4,824 40,7 [37,9–44,8]	29,149 ± 3,92 27,4 [25,3–29,935]	<0,001

При анализе данных УЗИ учитывался объем яичников (табл. 2).

За 12 месяцев приема КОК, содержащих дроспиренон и фолаты, произошло достоверное изменение объема и правого, и левого яичников, что подтверждает эффективность использования КОК для лечения СПЯ.

Гирсутное число до назначения КОК было повышено у 7 пациенток (21,2%). Жирный тип кожи отмечен у 9 пациенток (27,3%); смешанный тип кожи (нормальная-жирная) у 24 пациенток (72,7%). Угревая сыпь зафиксирована у 100% обследованных до начала приема КОК.

Через 6 месяцев приема ДРСП/ЭЭ отмечено снижение жирности кожи, волос, полное исчезновение или значительное уменьшение угревой сыпи. К 12-му месяцу приема КОК пациентки отметили следующие косметические эффекты: угревая сыпь перестала беспокоить 96,97%; гирсутное число 6 баллов и больше выявлено только у 3 пациенток (9,1%); жирный тип кожи не выявлен, а смешанный (нормальная-жирная) был только у 4 пациенток (12,12%), у остальных 29 пациенток (87,8%) был нормальный тип кожи.

Таким образом, назначение КОК с фолатами нормализует уровень гомоцистеина за счет повышения уровня фолиевой кислоты, что ведет к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме этого, отмечена положительная тенденция в уменьшении объема яичников у пациенток с СПЯ. На фоне приема ДРСП/ЭЭ с фолатами исчезли проявления гиперандрогении, также предиктора ССЗ, у подавляющего числа обследованных: угревая сыпь прекратила беспокоить 96,97%; жирный тип кожи вовсе исчез, а смешанный остался только у 12,12%; повышенное гирсутное число через 12 месяцев приема КОК было только у 9,1% пациенток.

Назначая КОК с фолатами у пациенток с СПЯ, мы нормализуем показатели гомоцистеина, нивелируем клинику гиперандрогении, тем самым проводя профилактику возникновения ССЗ, метаболического синдрома. Назначение ДРСП/ЭЭ с фолатами, кроме контрацептивного эффекта, оказывает лечебное и профилактическое действие. 

Поступила/Received 13.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

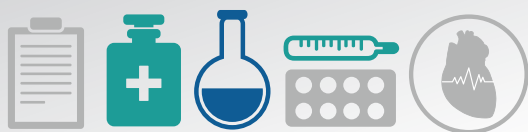
- Barry J.A., Azizia M.M., Hardiman P.J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):748–58. doi: 10.1093/humupd/dmu012.
- Nalliah S., Ganesalingam M., Jegasothy R. Simultaneous Presence of Pelvic Endometriosis and Polycystic Ovary Syndrome. *leSME*. 2008;2(2):27–29.
- Scicchitano P., Dentamaro I., Carbonara R., Bulzis G., Dachille A., Caputo P., et al. Cardiovascular Risk in Women With PCOS. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(4):611–8. doi: 10.5812/ijem.4020.
- Clarke R., Daly L., Robinson K., Naughten E., Cahalane S., Fowler B., et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1149–55.
- Yarali H., Yildirim A., Aybar F., Kabakci G., Bukulmez O., Akgul E., et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001;76(3):511–6.
- Schachter M., Raziel A., Friedler S., Strassburger D., Bern O., Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*. 2003;18(4):721–7.
- Loverro G., Lorusso F., Mei L., Depalo R., Cormio G., Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53(3):157–62.
- Kao Y.H., Chiu W.C., Hsu M.I., Chen Y.J. Endothelial progenitor cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: implications for the genesis of cardiovascular diseases. *Int J Fertil Steril*. 2013;6(4):208–213.
- Abbott D.H., Levine J.E., Dumesic D.A. Translation insight into polycystic ovary syndrome (PCOS) from female monkeys with PCOS-like traits. *Curr Pharm Des*. 2016;22(3):5625–5633.
- Asik M., Altinbas K., Eroglu M., Karaahmet E., Erbag G., Ertekin H., Sen H. Evaluation of affective temperament and anxiety-depression levels of patients with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord*. 2015;185:214–218.
- Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H.J., Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057.
- Bozdag G., Muttusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–2855. doi: 10.1093/humrep/dew218.
- Yildiz B.O. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:794–802.
- Карахалис Л.Ю., Пономарев В.В., Безруков А.Г., Пенжоян Г.А., Донченко Е.А. Ведение пациенток с синдромом поликистозных яичников в интергенетическом интервале. *Проблемы репродукции*. 2017;5:61–64. [Karakhalis L.Yu., Ponomarev V.V., Bezrukov A.G., Penzhoyan G.A., Donchenko E.A. Management of patients with polycystic ovary syndrome in intergenetic interval. *Problemy Reproduktsii*. 2017;5:61–64.] (In Russ).
- Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2006;6:51–53. [Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K. Differentsirovannoe primeneniye kombinirovannykh peroral'nykh kontratsiptivov. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2006;6:51–53.] (In Russ).
- Халафян А.А. *Статистика 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей*. Учебник. М.: БИНОМ. 2010;496. [Khalafyan A.A. *Statistika 6. Matematicheskaya statistika s ehlementami teorii veroyatnostej*. Uchebnik. M.: BINOM. 2010;496.] (In Russ).

*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

Тел.: 8 495 780 3425
www.remedium.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

Опыт применения МГТ в сочетании с дипиридамолом У ПАЦИЕНТОК В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Т.М. СОКОЛОВА, И.О. МАРИНКИН, В.М. КУЛЕШОВ, К.Ю. МАКАРОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Информация об авторах:

Соколова Татьяна Михайловна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (913) 984-52-58; e-mail: tatyana3965@mail.ru

Маринкин Игорь Олегович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: rector@ngmu.ru

Макаров Константин Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 226-16-66; e-mail: fdpngma@mail.ru

Кулешов Виталий Михайлович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (383) 226-16-66; e-mail: kuleshov_vm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В данной статье проведена оценка эффективности применения малых доз дипиридамола с целью профилактики тромботических осложнений при применении менопаузальной терапии у женщин в ранней постменопаузе.

Ключевые слова: менопаузальный синдром, менопаузальная гормональная терапия, 17β-эстрадиол/дропиренон, дипиридамола

Для цитирования: Соколова Т.М., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Макаров К.Ю. Опыт применения МГТ в сочетании с дипиридамолом у пациенток в ранней постменопаузе. *Медицинский совет*. 2019; 6: 130-134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-130-134>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using MHT combined with dipyridamole IN PATIENTS IN THE EARLY POSTMENOPAUSE

Tatyana M. SOKOLOVA, Igor O. MARINKIN, Vitaly M. KULESHOV, Konstantin YU. MAKAROV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospect, 52

Author credentials:

Sokolova Tatyana Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (913) 984-52-58; e-mail: tatyana3965@mail.ru

Marinkin Igor Olegovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Obstetrics and Gynaecology, Principal of Federal State

Budgetary Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (383) 222-32-04; e-mail: rector@ngmu.ru

Makarov Konstantin Yurievich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian

Federation; Tel.: +7 (383) 226-16-66; e-mail: fdpngma@mail.ru

Kuleshov Vitaly Mikhailovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (383) 226-16-66; e-mail: kuleshov_vm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

This article presents the evaluation of efficacy of low-dose dipyridamole used to prevent thrombotic complications during menopausal therapy in women in the early postmenopause.

Keywords: menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, 17β-estradiol/drospirenone, dipyridamole

For citing: Sokolova T.M., Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Makarov K.YU. Experience of using MHT combined with dipyridamole in patients in the early postmenopause. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 130-134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-130-134>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В настоящее время развитые страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой – инверсией «возрастной пирамиды», что связано с увеличением продолжительности жизни. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин: в РФ он колеблется от 49 до 51 года [1, 2]. Возрастная группа женщин в пери- и постменопаузе в нашей стране составляет более 21 млн, при этом женщины живут практически $\frac{1}{3}$ своей жизни в условиях дефицита эстрогенов [2]. Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев – средней или тяжелой степени выраженности [3, 4]. Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы, средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что у значительного числа женщин они могут продолжаться ≥ 10 лет [3, 5, 6]. T. Thorbjarnardottir et al. отмечают у 80% пациенток приливы жара продолжительностью более 1 года, у 25–50% – более 5 лет, около 10% женщин сообщают о наличии приливов по истечении 12 лет после менопаузы, а в недавно завершеном 13-летнем проспективном когортном исследовании медиана продолжительности умеренно тяжелых и тяжелых приливов составила 10,2 года [7]. Выраженные приливы, особенно рано проявляющиеся, служат показателем повышения «чувствительности» женщины к эстрогенной недостаточности, повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Своевременное назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) эффективно снижает менопаузальные симптомы, риск остеопороза и связанных с ним переломов, а также атеросклероза/ишемической болезни сердца и повышает качество жизни женщин в целом. МГТ назначается по показаниям (лечение менопаузальных симптомов и профилактика и лечение постменопаузального остеопороза и вульвовагинальной атрофии), и есть данные, свидетельствующие о профилактическом эффекте МГТ: снижении риска остеоартрита, рака кишечника, ухудшения когнитивных способностей, перераспределения жира, преждевременной потери зубов, болезни Паркинсона и уменьшения содержания коллагена в коже/ранних морщин [9]. Вопросам эффективности и безопасности МГТ были посвящены многие пленарные заседания, симпозиумы и дискуссии экспертов в ходе 14-го Всемирного конгресса по менопаузе. В совместном заявлении, подготовленном IMS, Американским обществом по репродуктивной медицине (American Society for Reproductive Medicine (ASRM)), Эндокринным обществом, которое поддержали 12 других ведущих организаций в области женского здоровья, подчеркивается, что гормональной терапии принадлежит важная роль в лечении менопаузальных симптомов у женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе [10, 11]. Крупномасштабное контролируемое проспективное

исследование с активным наблюдением EURAS-HRT (European Active Surveillance Study of Women) было проведено в 7 европейских странах (>30 тыс. участниц и >100 тыс. женщин-лет наблюдения) с целью сравнения безопасности комбинации 1 мг 17 β -эстрадиола и 2 мг дроспиренона с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ [12]. На фоне этой комбинации была обнаружена статистически значимо более низкая частота неблагоприятных артериальных событий (артериальной тромбоэмболии, острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта) по сравнению с другими препаратами для непрерывного комбинированного режима МГТ, при этом не было выявлено никаких различий в показателях венозной тромбоэмболии [12].

Но объективные данные по ятрогенным эффектам МГТ и их патофизиологическое обоснование ставят вопрос о необходимости крайне внимательной оценки соотношения риска и преимуществ МГТ. Так, при применении МГТ внезапные тромбоэмболии, инфаркты, инсульты происходят на фоне улучшения качества жизни [13–15].

Известно, что высокий уровень фибриногена повышает риск развития инфаркта миокарда в два раза. По данным ряда исследователей, все случаи тромбозов были отмечены в течение первого года МГТ. Представленные результаты о наличии риска тромботических осложнений указывают на необходимость дальнейшего тщательного изучения этого вопроса, накопления и логического анализа полученных данных, а также применения профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты возможных осложнений.

В этой связи интересными, по нашему мнению, представляются данные по использованию препарата дипиридамола. Дипиридамол был введен в клиническую практику в качестве коронарного сосудорасширяющего препарата более полувека назад и до сих пор используется как антитромботический вазодилататор. Среди клеточных мишеней он ингибирует фосфодиэстеразу (ФДЭ) и повышает внеклеточный уровень аденозина за счет ингибирования обратного захвата аденозина эритроцитами. Как следствие, повышаются показатели внутриклеточных уровней циклических нуклеотидов. Повышение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в клетках гладкой мускулатуры сосудов и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах обеспечивает механизм вазодилатации и антитромбоза, которые далее потенцируются высвобождением простаглицина P_gI₂ в результате увеличения количества эндотелиальных клеток цАМФ. Эти эффекты подтверждают использование дипиридамола при сердечно-сосудистых заболеваниях, при которых препарат одобрен для вторичной профилактики цереброваскулярных событий. С другой стороны, было показано, что дипиридамол обладает сильной маловоспринимаемой антиоксидантной активностью потенциального использования в нескольких областях, где патофизиологические пути зависят от окислительного стресса, включая те, которые происходят при атеросклерозе, тромбозе. Дипиридамол расширяет коронарные сосуды (преимущественно артериолы) и вызывает значительное увеличе-

ние объемной скорости кровотока. Повышает содержание кислорода в венозной крови коронарного синуса и его поглощение миокардом. Способствует развитию коллатерального коронарного кровообращения, уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие. Данные эффекты обусловлены усилением активности эндогенного аденозина за счет снижения его захвата тканями и разрушения (аденозин влияет на гладкую мускулатуру сосудов и препятствует высвобождению норэпинефрина). Является антагонистом эндогенного агреганта аденозиндифосфата (АДФ), ингибирует ФДЭ, при этом снижается освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации тромбоксана, АДФ, серотонина и др., увеличивает синтез простациклина Pgl2 эндотелием сосудистой ткани, что препятствует агрегации тромбоцитов [16, 17]. Дипиридамолом снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и уменьшению кровотока в очаге ишемии. Антиагрегантный эффект возникает при концентрации в плазме 0,1 мкг/мл [18]. Таким образом, механизм действия дипиридамола основан на увеличении локальной концентрации аденозина, активирующего аденилатциклазу в тромбоцитах, что, в свою очередь, ведет к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ. Анализ отдельных параметров гемостаза у пациенток свидетельствует об эффективности препарата дипиридамолом, улучшающего реологические и коагуляционные свойства крови, перфузию тканей, снабжение их кислородом и питательными веществами [19]. Опубликованные в современной литературе данные, свидетельствующие о риске возможных тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов, указывают на необходимость дальнейшего тщательного изучения этого вопроса [20, 21]. Следовательно, использование препарата дипиридамолом одновременно с назначением МГТ позволит снизить риск тромботических осложнений у пациенток в постменопаузе, что и явилось причиной данного исследования.

Цель исследования – оценить эффективность применения низкодозированной МГТ в сочетании с дипиридамолом для профилактики тромботических осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в период с марта 2017 г. по ноябрь 2018 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии клиники «Медицинский консультативный центр» Новосибирского государственного медицинского университета. В исследование включены 34 пациентки в ранней постменопаузе с симптомами менопаузального синдрома (МС), которые не принимали МГТ в анамнезе. После первичного обследования у них были выявлены незначительные изменения в гемостазе.

Критерии включения:

- Постменопауза не менее 1 года.
- Наличие незначительных изменений в гемостазиограмме.
- Отсутствие приема МГТ в анамнезе.

- Согласие пациенток на принятие участия в исследовании.
 - Отсутствие противопоказаний для проведения терапии.
- Критерии исключения:*
- Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, способные оказать влияние на изучаемые показатели.
 - Недавно перенесенные хирургические вмешательства.
 - Перенесенный инфаркт миокарда.
 - Онкологические заболевания.
 - Наличие мутаций в генах гемостаза (мутации гена протромбина G20210A и/или Лейденской мутации гена V фактора свертывания крови).
 - Патология молочных желез.
 - Прием каких-либо других гормональных препаратов.
 - Отказ женщины от участия в исследовании.

Вид исследования – проспективное наблюдение 34 пациенток. Стандартное для всех пациенток обследование включало: общеклиническое, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, маммографию, цитологический скрининг мазков с интерпретацией по терминологической системе Бетесда, рекомендованной ВОЗ. Оценен уровень половых гормонов крови (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), эстрадиола, пролактина), выполнены биохимическое исследование с липидограммой, коагулограмма, молекулярно-генетическое тестирование на выявление мутаций в генах гемостаза (мутация гена протромбина G20210 и Лейденская мутация гена V фактора свертывания крови). Тяжесть симптомов менопаузы оценивали с помощью менопаузального индекса (ММИ), предложенного в 1959 г. Гербертом Купперманом и соавт. и известного в нашей стране в модификации Е.В. Уваровой.

Оценку состояния пациенток производили в ходе трех визитов.

Визит 1 (скрининг) – сбор клинико-анамнестических данных, назначение обследования.

Визит 2 – оценка результатов обследования. Оценка критериев включения и исключения, анкетирование. Подписание информированного согласия.

Визит 3 (через 24 нед. ± 3 дня после второго визита) – оценка эффективности лечения (анкетирование).

Основным в назначении МГТ является выбор наиболее безопасных препаратов, в связи с чем после проведенного обследования всем пациенткам был назначен препарат 17β-эстрадиол 1 мг/дрозпиренон 2 мг по 1 таблетке в день в непрерывном режиме в течение 6 мес. с дипиридамолом по 75 мг – 2 раза в сутки в течение 6 мес. Контрольная оценка показателей качества жизни, гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, исследование липидного спектра крови, гемостаза проводились через 6 мес. терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы 34 пациентки в ранней постменопаузе с незначительными изменениями в системе гемостаза. Возраст пациенток варьировал от 48 до 56 лет, средний 53,2 ± 0,8 года. У обследованных женщин средняя про-

должительность менопаузы составила $3,1 \pm 1,3$ года. Среди всех предъявленных жалоб признаки МС выявлены у 34 (100%) обследованных пациенток. При этом 11 пациенток имели тяжелую форму КС, индекс Куппермана соответствовал 58 баллам и выше, 23 пациентки имели средней тяжести форму КС, индекс Куппермана соответствовал 35 баллам и выше. Основные жалобы: в 90% – вегетососудистые (приливы, сердцебиение, нарушение сна, головная боль, головокружение), в 15% – психоэмоциональные (депрессия, раздражительность, бессонница, плаксивость, усталость), в 15% – урогенитальные (зуд, дискомфорт, сухость наружных половых органов, позывы и учащение мочеиспускания), в 25% – отечность, нагрубание и болезненность молочных желез.

Из гинекологических заболеваний: миома тела матки – у 65%, эндометриоз тела матки – у 15%, хронический сальпингоофорит – у 25%, эрозия шейки матки в анамнезе – у 65%. При обследовании молочных желез возрастные изменения встречались у 70% обследуемых, у 30% была фиброзно-кистозная мастопатия. Экстрагенитальные заболевания встречались у 100% женщин. Заболевания сердечно-сосудистой системы – у 54,6%, желудочно-кишечного тракта – у 41,4%, щитовидной железы – у 11,2% и мочевыделительной системы – у 6,5%.

По данным трансвагинального УЗИ толщина эндометрия в среднем составила $2,5 \pm 1,2$ мм до лечения и $2,1 \pm 1,1$ мм через 6 мес. на фоне лечения, что соответствовало нормативным показателям. По данным маммографии и УЗИ молочных желез клинически значимых отклонений выявлено не было ни у одной пациентки до и на фоне лечения через 6 мес. Уровни гормонов до лечения составили: ФСГ – 74,2 мМЕ/л, Е2 – менее 37 пмоль/л, пролактин – 230,9 мМЕ/мл, на фоне лечения через 6 мес. ФСГ – 59,4 мМЕ/л, что говорит о благоприятном эффекте МГТ на гормональный фон у пациенток. Остальные гормоны в пределах нормы.

Анализ липидного обмена в динамике терапии показал достоверное снижение атерогенной фракции липидов: липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с $3,44 \pm 0,12$ до $2,45 \pm 0,07$, уровень холестерина также снизился в процессе проведения терапии с $6,02 \pm 0,08$ до $5,47 \pm 0,05$ ммоль/л. Через 6 мес. терапии отмечено повышение неатерогенной фракции липидов – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с $1,21 \pm 0,04$ до $1,59 \pm 0,03$ ммоль/л. Снижение ЛПНП является важнейшим условием профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (табл.).

Со стороны гемостаза до лечения – незначительные изменения: тромбиновое время (ТВ) $17,62 \pm 0,6$; активированное парциальное тромбопластическое время

● **Таблица.** Результаты липидограммы и гемостазиограммы
● **Table.** Results of lipid profile and hemostasiogram

Показатель	До лечения	Через 6 мес. терапии
ОХС, ммоль/л	$6,02 \pm 0,08$	$5,47 \pm 0,05^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,21 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,03^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,44 \pm 0,12$	$2,45 \pm 0,07^*$
Коэффициент атерогенности	$3,23 \pm 0,12$	$2,43 \pm 0,05^*$
ТГ, ммоль/л	$1,67 \pm 0,12$	$1,56 \pm 0,03^*$
Фибриноген, г/л	$4,8 \pm 0,13$	$3,73 \pm 0,12^{**}$
Тромбиновое время, с	$17,62 \pm 0,6$	$18,45 \pm 0,13^{**}$
ПТИ, %	$92,7 \pm 1,32$	$94,12 \pm 1,08^{**}$
АЧТВ, с	$22,6 \pm 0,11$	$28,7 \pm 0,4$

* $p \leq 0,05$ – статистически значима разница показателей. – ** $p \geq 0,05$ – статистически не значима разница показателей.

(АЧТВ) $26 \pm 0,11$ с; фибриноген $4,8 \pm 0,13$ г/л; протромбиновый индекс (ПТИ%) $92,7 \pm 1,32\%$. Через 6 мес. на фоне терапии 17β-эстрадиолом/дроспиреноном с дипиридамом показатели гемостаза значительно улучшились: тромбиновое время $18,45 \pm 0,13$ с; АЧТВ $28,7 \pm 0,4$ с; фибриноген $3,73 \pm 0,12$ г/л; ПТИ $94,12 \pm 1,08\%$ (табл.).

Хочется отметить, что показатели качества жизни и менопаузальный индекс улучшились у пациенток в первые 7–10 дней от начала приема препаратов, а также практически полностью купировались симптомы вегетативного и психоэмоционального симптомокомплексов у женщин в течение первых 3 мес. лечения. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что 17β-эстрадиол/дроспиренон в сочетании с дипиридамом оказывают положительный эффект на проявления менопаузального синдрома, бережно воздействуя на гемостаз пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки имеют проблемы эстрогендефицитных состояний, свойственных КС в ранней постменопаузе. Важным фактором, снижающим уровень тромботического риска при проведении МГТ, является сопутствующее назначение антиагрегантов, одним из которых является дипиридамом. В малых дозах (150 мг/сут) он показан для профилактики тромботических осложнений при назначении МГТ для длительного применения.



Поступила/Received 11.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schoenaker D.A., Jackson C.A., Ouwlands J.V., Mishra G.D. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analysis of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014;43:1542–1562. doi:10.1093/ije/dyu094.
2. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. *Проблемы репродукции.* 2016;8-9. [Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N., et al. Menopausal hormone
- therapy and the preservation of the health of women at a mature age. Clinical guidelines. *Problemy Reproduktsii.* 2016;8-9.] (In Russ).
3. Freeman E.W., Sammel M.D., Sanders R.J. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study

- cohort. *Menopause*. 2014;21(4):339-46. doi:10.1080/13697130601181486.
4. Gartoulla P, Worsley R, Bell R.J., Davis S.R. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22:694-701. doi:10.1097/GME.0000000000000383.
5. Gartoulla P, Islam M.R., Bell R.J., Davis S.R. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review. *Climacteric*. 2014;17:529-539. doi:10.3109/13697137.2013.865721.
6. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. et al. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
7. Thorbjarnardottir T, Olafsdottir E.J., Valdimarsdottir U.A. et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta Oncol*. 2014;53(6):752-758. doi: 10.3109/0284186X.2013.878471.
8. Gast G.C., Grobbee D.E., Pop V.J. et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. Hypertension, 2008; 51: 1492-1498. doi: 10.1161/HYPERTENSION.107.106526.
9. Herber-Gast G-C. M., Mishra G.D. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. *Menopause*. 2014;21(8):pp.000/000. doi: 10.1097/gme.000000000000017.
10. de Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. On behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16:316-337. doi: 10.3109/13697137.2013.795683.
11. Stuenkel S.A., Gass M.L.S., Manson J.E. et al. A decade after the Women's Health Initiative – the experts do agree. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;97(8):2617-2618. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.051.
12. Heinemann K., Assmann A., Dinger J. The Safety of Oral Hormone Replacement Therapy: Final Results from the EURAS-HRT Study. *Pharmacoeconomics & Drug Safety*. 2012;21(3):36.
13. Mantha S., Karp R., Raghavan V., Terrin N., Bauer K.A., Zwicker J. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;7(345):4944. doi: 10.1136/bmj.e4944.
14. Ziller M., Ziller V., Haas G., Rex J., Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2014;289(2):413-9. doi: 10.1007/s00404-013-2983-9.
15. Кузнецова И.В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2016;6:108-114. [Kuznetsova I.V. Metabolic effects of combined hormonal contraception and the risk of thrombotic complications. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016;6:108-114.] (In Russ).
16. Курантил №25. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016/ Курантил №25. [Curantyl No. 25. Patient Information Leaflet. Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed date: 09/19/2016/ Kurantyl No.25.] (In Russ).
17. Курантил №75. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016. [Curantyl No. 75. Patient Information Leaflet. Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed date: 09/19/2016.] (In Russ).
18. Макацария А.Д., Бисадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2016;4:72-82. [Makatsariya A.D., Bisadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V. Placental insufficiency in complicated pregnancy and potential for use of dipyridamole. *Akusherstvo, Ginekologiya, Reprodukciya*. 2016;4:72-82.] (In Russ).
19. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Щербак О.Г., Ковалева Т.Д. Возможность профилактики тромбозомболических осложнений у женщин на фоне приема заместительной гормональной/менопаузальной терапии (обзор литературы). *Трудный пациент*. 2018;01-02:5-8. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Shcherbakova O.G., Kovaleva T.D. Possibility of preventing thromboembolic complications in women against the background of hormone replacement therapy /menopausal therapy (literature review). *Trudny Patsient*. 2018;01-02:5-8.] (In Russ).
20. Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Антиромботическая терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2016;8:24-33. [Solovyova E.Yu., Dzhutova E.D., Tyutyumova E.A. Antiplatelet therapy as a component of primary and secondary prevention of ischemic stroke. *Meditsinsky Sovet*. 2016;8:24-33.] (In Russ).
21. Лебедев В.А., Игнатко И.В. Принципы профилактики тромбозомболических осложнений в гинекологии. *Трудный пациент*. 2017;15:1-2:11-15. [Lebedev V.A., Ignatko I.V. Principles of prevention of thromboembolic complications in gynecology. *Trudny Patsient*. 2017;15:1-2:11-15.] (In Russ).
22. Alalaf S.K., Jawad A.K., Jawad R.K., Ali M.S., Al Tawil N.G. Bemiparin for thromboprophylaxis after benign gynecologic surgery: a randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(12):2161-7. doi: 10.1111/jth.13164.
23. Barrellier M.T., Nativelle S., Lacaze E., Morello R., Le Hello C. Analysis of the anatomical sites of 172 lower-limb venous thromboses occurring in a hormonal context in 996 young women; impact of the duplex Doppler exploration. *J Mal Vasc*. 2015;40(3):145-57. doi: 10.1016/j.jmv.2015.02.002.



НОВИНКА

ЭЛЕВИТ®



RU.77.99.88.003.E.001560.04.17 от 03.04.2017

Элевит® 1-й триместр заботится о правильном формировании органов и систем ребенка



Единственный¹ комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов² в форме «чистого» метафолина со 100%* усвоением.



Уникальная¹ полная формула³, в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.

2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.

3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

Реклама

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

L.RU.MKT.CC.05.2018.2271

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Фитотерапия циклической масталгии

У ПАЦИЕНТОК С ДИФфуЗНОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Н.В. КУЛАГИНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Информация об авторе:

Кулагина Наталья Владимировна – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: dr.kulagina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести обзор печатных работ, посвященных оценке эффективности и безопасности фитопрепарата мастодинон, в состав которого входит экстракт *Vitex agnus-castus*, в лечении масталгии, обусловленной доброкачественной дисплазией молочных желез и/или предменструальным синдромом, с анализом применения полученных данных в клинической практике врача – акушера-гинеколога. **Материалы и методы.** Использованы зарубежные и отечественные статьи, отобранные в Pubmed, eLIBRARY, по ключевым словам: «циклическая масталгия», «диффузная доброкачественная дисплазия молочных желез», «предменструальный синдром», «гиперпролактинемия», «*Vitex agnus-castus*», «мастодинон». Результаты проанализированных клинических исследований свидетельствуют об эффективности фитопрепаратов в лечении масталгии у пациенток с различными формами диффузной мастопатии и предменструальным синдромом. **Заключение.** Мастодинон может быть рекомендован как эффективный и безопасный препарат первого выбора для лечения циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом.

Ключевые слова: диффузная доброкачественная дисплазия молочных желез, предменструальный синдром, циклическая масталгия, гиперпролактинемия, *Vitex agnus-castus*, мастодинон

Для цитирования: Кулагина Н.В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом. *Медицинский совет*. 2019; 6: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-136-140>.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Phytotherapy of cyclic mastalgia

IN PATIENTS WITH DIFFUSE MASTOPATHY AND PREMENSTRUAL SYNDROME

Natalia V. KULAGINA

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia Federation, Saint Petersburg: 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41

Author credentials:

Kulagina Natalya Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Obstetrics and Gynecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mechnikov Northwestern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (812) 303-50-00; e-mail: dr.kulagina@mail.ru

ABSTRACT

Research objective. To carry out the overview of the published works devoted to assessment of efficiency and safety of the phytodrug mastodynol, which includes *Vitex agnus-castus* extract, in treatment of mastalgia caused by a benign dysplasia of mammary glands and/or a premenstrual syndrome, with the analysis of use of the obtained data in clinical practice of obstetrician-gynecologist. **Materials and methods.** The foreign and domestic articles which are selected in Pubmed, eLIBRARY according to keywords «cyclic mastalgia», «diffusion benign dysplasia of mammary glands», «premenstrual syndrome», «hyperprolactinemia», «*Vitex agnus-castus*», «mastodynol» are used. The results of the analysed clinical trials demonstrate efficiency of phytodrugs in treatment of mastalgia in patients with various forms of diffusion mastopathy and premenstrual syndrome. **Conclusion.** Mastodynol can be recommended as effective and safe first-choice drug for treatment of a cyclic mastalgia in patients with a diffusion benign dysplasia of mammary glands and a premenstrual syndrome.

Keywords: diffusion benign dysplasia of mammary glands, premenstrual syndrome, cyclic mastalgia, hyperprolactinemia, *Vitex agnus-castus*, mastodynol

For citing: Kulagina N.V. Phytotherapy of cyclic mastalgia in patients with diffuse mastopathy and premenstrual syndrome. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-136-140>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Масталгия – болевые ощущения в молочных железах – один из наиболее частых симптомов, отмечаемых женщинами на фоне доброкачественной дисплазии молочных желез, а также при развитии клинических проявлений предменструального синдрома (ПМС). Анализ литературных источников показал, что частота масталгии варьирует от 48% до 81% в женской популяции [1–3], а в 10–20% масталгия отмечается как тяжелая [4, 5]. Ярко выраженная боль в молочных железах, с одной стороны, нарушает соматическую и социальную жизнь женщины, с другой стороны, является маркером дисгормональных расстройств, приводящих к формированию одновременно пролиферативных и инволютивных изменений тканей молочной железы [6], что характеризует развитие доброкачественной дисплазии молочных желез. Своевременная диагностика и лечение этих состояний рассматриваются в настоящее время как механизмы снижения смертности от рака молочной железы, поскольку некоторые формы мастопатии повышают риск онкологического процесса [7].

Масталгия может носить циклический и ациклический характер. Ациклическая масталгия у женщин с мастопатией может быть постоянной, независимой от фазы менструального цикла. У пациенток с интенсивными болями в молочных железах нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия [8]. Циклическая масталгия, осложняющая течение доброкачественной дисплазии молочных желез, может быть различной по характеру и степени интенсивности, чаще всего во второй фазе менструального цикла, усиливающаяся за несколько дней до начала менструации. Наряду с болезненностью молочных желез, отмечается нагрубание, отечность и увеличение их объема – симптомы, характерные для предменструальной мастодинии. Боли могут иррадиировать в подмышечные области, в лопатку. Ткани становятся неоднородными, болезненными при пальпации, формируются уплотнения [5]. Этому состоянию могут сопутствовать другие присоединяющиеся симптомы предменструального синдрома: головная боль, иногда по типу мигрени, отеки лица и конечностей, тошнота и рвота, нарушение функции кишечника, метеоризм. Наблюдается слабость, плаксивость и агрессивность. С началом менструации или в первые ее дни масталгия и другие симптомы предменструального синдрома исчезают [9]. Циклическую масталгию считают клиническим маркером повышенного риска рака молочной железы [10].

Морфологически различают непролиферативную и пролиферативную формы доброкачественной дисплазии. Риск развития рака молочной железы при непролиферативной форме составляет 0,86%, при пролиферативной форме без атипии эпителиальных структур – 2,34%, при пролиферации с атипией – 31,4% наблюдений [11].

Патогенез дисплазий молочных желез связывают с дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Основные эндокринные нарушения – недостаток прогестерона и повышение содержания пролактина, в результате чего происходит морфофункциональ-

ная перестройка железистого, стромального компонента, а в ряде случаев – пролиферация эпителиальных структур [12].

Молочная железа является органом-мишенью для большого количества гормонов и ростовых факторов, при этом одну из ведущих ролей играют половые стероиды и экспрессия соответствующих рецепторов. В менструальном цикле в тканях молочной железы последовательно происходят волнообразные процессы, стимулируемые эндогенным эстрадиолом и прогестероном: пролиферация и апоптоз, васкуляризация, синтез протеогликанов, накопление жидкости, что приводит к субъективным ощущениям нагрубания молочной железы и повышению маммографической плотности в лютеиновую фазу менструального цикла. Лютеиновая фаза характеризуется регистрацией максимальной частоты митозов [13]. В клетках молочной железы, экспрессирующих эстрогеновый рецептор (ER), процессы пролиферации не выражены, наоборот, ER-негативные клетки активно пролиферируют. Активация митозов в нормальном эпителии молочной железы в ER-негативных клетках и в клетках, не содержащих прогестероновые рецепторы (PR), происходит за счет паракринных влияний от покоящихся ER-позитивных клеток. В мутированных рецептор-позитивных клетках пролиферация регулируется аутокринными механизмами [14]. В ткани молочной железы выделяют две изоформы ядерных эстрогеновых рецепторов, имеющих сходную структурную архитектуру и различные биологические функции – ЭР-α и ЭР-β [15]. Оба рецептора состоят из трех основных доменов, выполняющих специфические функции: N-концевой, ДНК-связывающий и лиганд-связывающий домены. На N-концевом участке рецептора находится домен транскрипционной активаторной функции AF1 – участок рецептора, ответственный за белок-белковые взаимодействия и транскрипционную активацию гена-мишени независимо от связывания с лигандом. Сравнительный анализ AF1-доменов эстрогеновых рецепторов в различных клеточных линиях показал, что в ЭР-α этот домен высокоэффективен в стимуляции репортерных генов различных эстрогенчувствительных элементов (ERE), в то время как подобная активность AF1 в ЭР-β низкая. Функциональные исследования показали, что гиперэкспрессия ЭР-β имеет проапоптотический и антипролиферативные эффекты [16]. Воздействуя на эти клеточные мишени лекарственными препаратами, возможно контролировать пролиферацию.

В тканях молочной железы локально происходит биосинтез и метаболизм половых гормонов. К процессам локального синтеза эстрогенов относится ароматазный путь: конверсия андрогенов в эстрогены, контролируемая ароматазой. Переход неактивных сульфатных форм эстрогенов в активные поддерживает фермент сульфатаза, а образование сульфатных форм – сульфотрансфераза. Переход из эстрона в эстрадиол и наоборот осуществляется при участии 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы I и II типа [17]. Изменение активности ферментов на локальном уровне приводит к развитию пролиферации в

молочной железе. Дефицит прогестерона может способствовать увеличению пролиферативной активности в молочной железе, так как прогестерон стимулирует продукцию 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы II типа и эстрон-сульфотрансферазы, которые последовательно превращают эстрадиол в неактивный эстрон-сульфат. Тем самым снижается концентрация эстрадиола в тканях молочных желез [18].

Важную роль играют гидроксиметаболиты эстрогенов: 16 α -гидроксистерон (16 α -ОНЕ1) и 2-гидроксистерон (2-ОНЕ1). 16 α -ОНЕ1 относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный канцерогенный эффект. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16 α -ОНЕ1, являющегося агонистом эстрогена, с ядерными эстрогенными рецепторами, при этом индуцируется клеточная пролиферация и возможны генотоксические повреждения наследственного аппарата. 2-ОНЕ1 обладает умеренными функциями и нормализует клеточный рост. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 α -ОНЕ1 и риском развития опухолей в молочной железе. В то же время при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования [19]. Нельзя исключить их участие в развитии доброкачественной дисплазии молочных желез.

Одной из причин развития мастопатии является гиперпролактинемия, оказывающая стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях, который реализуется в том числе путем усиления влияния эстрогенов вследствие увеличения тканевой чувствительности, обусловленной повышенной экспрессией эстрогеновых рецепторов [20]. Умеренная гиперпролактинемия не подавляет эстроген-продуцирующую функцию яичников, в этих условиях пролактин, поддерживаемый эстрогенами, провоцирует патологическую пролиферацию ткани, увеличивая вероятность развития эстрогензависимых опухолей на 60% [21]. При отсутствии органических поражений гипофиза гиперпролактинемия может носить транзиторный характер: в 10% случаев латентная гиперпролактинемия является следствием стрессовых ситуаций. При стрессе происходит дискретный выброс серотонина, который оказывает ингибирующее влияние на активность дофамина в гипоталамусе и, как следствие, повышение секреции пролактина [22]. Функциональная гиперпролактинемия может приводить к недостаточности желтого тела и дефициту прогестерона. Пациентки с латентной гиперпролактинемией часто предъявляют жалобы на циклическую предменструальную мастодинию. Продолжительные умеренные повышения содержания пролактина в крови стимулируют пролиферативную активность молочных желез, задержку жидкости в организме и способствуют формированию отека, что сопровождается ощущением распирания и дискомфорта [23]. Опубликованы данные, подтверждающие тот факт, что наличие предменструального синдрома повышает вдвое

вероятность развития доброкачественных заболеваний молочных желез [24]. При этом было показано, что прием синтетических агонистов дофамина приводит к снижению уровня пролактина и уменьшению выраженности клинических симптомов предменструальной масталгии и ПМС [25]. При доброкачественной дисплазии молочных желез своевременно назначенное патогенетическое лечение нормализует состояние молочной железы, в том числе при наличии повышенной маммографической плотности, снижает риск развития рака молочной железы [26].

Фитотерапия циклической масталгии, обусловленной диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез или возникающей на фоне ПМС, является альтернативой гормональному лечению при наличии противопоказаний к использованию гормональных лекарственных средств, а также при плохой переносимости их и развитии осложнений. В качестве фитопрепаратов используют лекарства с доказанной эффективностью при отсутствии индивидуальной непереносимости их компонентов.

Среди негормональных лекарственных средств особое место занимают фитопрепараты на основе экстракта плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*), которые издавна используют для лечения гинекологических заболеваний. В настоящее время препарат мастодинон применяют как средство патогенетической терапии масталгии, диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез и предменструального синдрома.

Препараты *Vitex agnus-castus* (VAC) содержат активные вещества – бициклические терпены, которые оказывают стимулирующее воздействие на дофаминовые D₂-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к сокращению продукции аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и повышению выработки дофамина, ингибирующего секрецию пролактина, в том числе при «стрессовой» и латентной гиперпролактинемии, транзиторных расстройствах секреции. На фоне нормализации секреции пролактина происходит восстановление полноценной лютеиновой фазы, устраняются явления относительного эстрогенового доминирования [27], имеет место регресс патологических процессов в молочных железах, купирование масталгии при мастопатии и предменструальном синдроме [28].

Была продемонстрирована высокая аффинность экстракта VAC с ER- β , что обусловлено входением в его состав флавонов, в частности апигенина, что обуславливает его проапоптатическую и антипролиферативную активность [29]. Ряд компонентов экстракта витекса священного (витексин, кастицин, изоориентин, кемпферол) проявляет антиангинальное и седативное действие. Экспериментальные исследования показали, что обезболивающее действие экстракта витекса священного связано с модуляцией активности опиоидных рецепторов [30]. Изучена активность экстракта витекса священного в отношении увеличения коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов (2ОНЕ1/16 α -ОНЕ1), являющегося биомаркером выраженности пролиферации в эстроген-чувствительных органах и тканях [31].

С целью изучения эффективности и безопасности использования препаратов на основе экстракта VAC в лечении циклической масталгии у больных диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и ПМС проводился ряд клинических исследований.

В 2017 г. были опубликованы два системных обзора клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность экстракта витекса священного в коррекции латентной гиперпролактинемии, ассоциированной с недостаточностью лютеиновой фазы и симптомами циклической масталгии, ПМС и предменструального дисфорического синдрома (ПМДР). В первый обзор вошли 43 клинических исследования, проведенных с 2009 по 2016 г., результаты показали эффективность фитосредства при лечении ПМС легкой, умеренной и тяжелой степени выраженности симптомов, что обусловлено нормализацией уровня пролактина, восстановлением нормального функционального состояния вегетативной нервной системы. Преимущества VAC заключаются в его хорошей переносимости, отсутствии рисков серьезных межлекарственных взаимодействий: в обзор включено исследование, проведенное в Германии, в ходе которого назначался флуоксетин и растительный экстракт *Vitex agnus-castus* для лечения симптомов ПМДР/ПМС [32]. Второй обзор восьми рандомизированных контролируемых исследований показал высокую эффективность VAC, превосходящую плацебо или лекарственные препараты, при лечении ПМС или ПМДР и хорошую переносимость [33].

Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в 2013 году, оценил влияние препаратов VAC на симптомы ПМС, ПМДР и масталгию. Наиболее часто назначаемая доза составляла 4,0 мг сухого экстракта в сутки. Эффективность препаратов витекса священного превосходила эффект плацебо и активных препаратов: пиридоксина, сульфата магния, флуоксетина – и была сопоставима с действием бромокriptина – синтетического агониста дофаминовых рецепторов [34].

Ряд научных работ доказывает эффективность применения мастодиона в лечении диффузной фиброзно-кистозной болезни. В ходе проведенного нами исследования показана высокая эффективность этого препарата в купировании масталгии, оцениваемой по шкале ВАШ, у больных с различными формами диффузной мастопатии в периоде менопаузального перехода, отмеченная на фоне нормализации уровня пролактина. Результаты терапии сопоставимы с эффективностью гормональной терапии агонистами ДА-рецепторов (бромокriptином). Лечение мастодином у пациенток с различными формами мастопатии, сочетавшейся с симптоматикой ПМС, было эффективнее терапии бромокriptином в купировании вегетативных расстройств (мигреноподобных головных болей, болей в животе, метеоризма) и других симптомов ПМС. Отмечена хорошая переносимость мастодиона. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии чаще встречались в группе пациенток, принимавших бромокriptин. При этом у пациенток,

получавших мастодинон, не отмечено нежелательных явлений средней и тяжелой степени тяжести, в то время как во II группе они наблюдались, соответственно, в 20% и 7% [35].

Была проведена оценка эффективности препарата мастодинон, назначавшегося на протяжении 6 месяцев у гинекологических больных репродуктивного возраста с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез, осложненной масталгией. Снижение тяжести или исчезновение симптомов ПМС отметили у 90,4% больных, значительное уменьшение выраженности масталгии – у 71,1% пациенток. Проведенная терапия позволила у ряда больных уменьшить рентгенологическую плотность ткани молочных желез [36].

В работе Н.И. Рожковой (2010) приняли участие пациентки с подтвержденным диагнозом ДДМЖ и ПМС, получавшие монотерапию мастодином. Оценка эффективности терапии проводилась через каждые 3, 6 и 12 мес. клиническим, УЗ- и радиотермометрическими методами. Через 3 мес. после начала терапии число больных с жалобами на масталгию сократилось на 73%, было зафиксировано уменьшение интенсивности набухания молочных желез и сокращение числа дней до начала менструации, в течение которых отмечалась мастодиния. Выделения из сосков прекратились у всех больных. Больным с сохраняющейся клинической картиной ПМС назначали повторный курс мастодиона в течение 3 мес. Через 12 мес. после получения пациентками повторного курса лечения у них купировался болевой симптом, отсутствовало нагрубание молочных желез [37].

В исследовании Л.С. Сотниковой (2011) с включением 670 женщин проведена оценка клинической эффективности мастодиона, назначаемого на 12 недель, в терапии диффузной фиброзно-кистозной болезни молочных желез, а также определен характер действия препарата VAC на функциональное состояние вегетативной нервной системы. Было показано, что мастодинон нормализует функциональное состояние вегетативной нервной системы, устраняет надпочечниковую дисфункцию за счет нормализации уровней АКТГ и кортизола, нормализует метаболизм эстрогенов путем повышения продукции 2-гидроксистерона и улучшения соотношения 2-OHE1/16 α OHE1, повышает продукцию лимфоцитами IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижает продукцию TNF- α , стимулирующего пролиферативные процессы [38].

Таким образом, суммируя результаты приведенных исследований, можно сделать заключение о высокой эффективности и безопасности экстракта *Vitex agnus castus*, который является основным действующим компонентом препарата мастодинон в лечении масталгии, развивающейся на фоне целого ряда патологических состояний. Своевременное выявление дисгормональных заболеваний молочных желез и их адекватное лечение способствуют улучшению качества жизни женщин и снижают риск развития рака молочной железы.



Поступила/Received 11.02.2019

- Carmichael A.R., Bashayan O., Nightingale P. Objective analyses of mastalgia in breast clinics: is breast pain questionnaire a useful tool in a busy breast clinic? *Breast*. 2006;15(4):498–50.
- Genc V., Genc A., Ustuner E., Dusunceli E.B., Oztuna D., Bayar S., et al. Is there an association between mastalgia and fibromyalgia? Comparing prevalence and symptom severity. *Breast*. 2011;20(4):314–8.
- Koçoğlu D., Kurşun S., Akin B., Altıntug K. Mastalgia and associated factors: a cross-sectional study. *Agri*. 2017;29(3):100–108. DOI: .5505/agri.2017.91069.
- Ader D.N., South-Paul J., Adera T., Deuster P.A. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001; 22:71–76.
- Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity. In: Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. (eds) *Benign disorders and disease of the breast*. 3rd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
- Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических возможностей к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Maslennikova M.N., Pavlova E.A. Mammary glands and gynecological diseases: from generality of pathogenetic possibilities to practical solutions. Opportunities for promoting health of women with uterine fibroids combined with benign dysplasias of the mammary glands. M.: Editorial office of StatusPraesens magazine, 2012.] (In Russ).
- Симоновская Х.Ю., Рыжова Т.Е. Фитопрепараты в терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2017;4(40):89–97. [Simonovskaya H.Yu., Ryzhova T.E. Phytopreparations in the treatment of benign and malignant diseases of the mammary glands. *StatusPraesens. Ginekologiya, Akusherstvo, Bessplodny Brak*. 2017;4(40):89–97.] (In Russ).
- Максимов М.Л. Лечение мастопатии и масталгии. *Лечащий врач*. 2014;2:25–27. [Maximov M.L. Treatment of mastopathy and mastalgia. *Lechaschiy Vrach*. 2014;2:25–27.] (In Russ).
- Ледина А.В., Прилепская В.Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение. *Гинекология*. 2011; 13(5):66–69. [Ledina A.V., Prilepskaya V.N. Mastalgia: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Ginekologiya*. 2011;13(5):66–69.] (In Russ).
- Yidirim A.C., Yildiz P., Yildiz M., Kahraman S., Kargici N. Mastalgia-cancer relationship: a prospective study. *J. Breast. Health*. 2015;11(2):88–91.
- Керчаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. *РМЖ*. 2016;15:1018–1025. [Kerchayeva S. B., Smetnik A. A., Bepalov V. G. Mastopathy and breast cancer prevention as an interdisciplinary problem. *RMJ*. 2016;15:1018–1025.] (In Russ).
- Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А., Карданова В.В. Возможности терапии сочетания миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. *Акушерство и гинекология*. 2013;44–47. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Maslennikova M.N., Pavlova E.A., Kardanova V.V. Treatment options for uterine fibroids combined with benign breast dysplasias. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2013;44–47.] (In Russ).
- Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer. *Horm Cancer*. 2011;2:85–90.
- Anderson E., Clarke R.B. Steroid receptors and cell cycle in normal mammary epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9:3–13.
- Ездаков Я.М., Гимаев И.А., Тихонов Д.А. Обзор современных представлений о строении и функции эстрогеновых рецепторов, их конформационных изменениях при взаимодействии с агонистами и антагонистами. *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн*. 2017;9(39). URL: <http://7universonum.com/ru/nature/archive/item/5083>. [Ezdakov Y.M., Gimaev I.A., Tikhonov D.A. Review of modern concepts of the structure and function of estrogen receptors, their conformational changes, when interacting with agonists and antagonists. *Universum: Khimiya i Biologiya: ehlektron. Nauchn. Zhurn*. 2017;9(39). URL: <http://7universonum.com/ru/nature/archive/item/5083>.] (In Russ).
- Родионова М.В., Воротников И.К., Родионов В.В., Чхиквадзе Н.В., Дудко Е.А., Рябчиков Д.А., Ошкина Е.В., Боргус Т.А. Эстрогеновые рецепторы бета как маркеры эффективности гормональной терапии рака молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2015; 14(2):39–46. [Rodionova M.V., Vorotnikov I.K., Rodionov V.V., Chkhikvadze N.V., Dudko E.A., Rjabchikov D.A., Oshkina E.V., Bogush T.A. Estrogen receptors beta as markers of the efficacy of hormone therapy for breast cancer. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2015;14(2):39–46.] (In Russ).
- Thijssen J.H.H. Local biosynthesis and metabolism of oestrogens in the human breast. *Maturitas*. 2004;49:25–33.
- Pasqualini J.R. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. *Maturitas*. 2003;46(1):45–54.
- Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Алешикова О.И., Моцкобили Т.А., Кузнецов И.Н. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;3:22–29. doi: 10.17 650 / 1994-4098-2015-11-3-22-29. [Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshikova O.I., Motokobili T.A., Kuznetsov I.N. The level of estrogen metabolites balance in breast cancer and ways to correct it. *Opuholi Zhenskoy Reprodukivnoy Sistemy*. 2015;3:22–29. doi:10.17 650/1994-4098-2015-11-3-22-29.] (In Russ).
- Gonzalez L., Zambrano A., Lazaro-Trueba I., Lopez E., Gonzalez J.J., Martin-Perez J., Aranda A. Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells. *Oncogene*. 2009;28(10):1298–1308.
- Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Пролактин: неизвестное об известном. *Акушерство и гинекология*. 2015;12:46–50. [Podzolkova N.M., Sumyatina L.V., Mokhova Yu.A. Prolactin: the unknown about the known. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2015;12:46–50.] (In Russ).
- Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Пролактин и серотонин. *Вестник РАМН. Актуальные вопросы физиологии*. 2014;1-2:38–45. [Lychkova A.E., Puzikov A.M. Prolactin and serotonin. *Vestnik RAMN. Aktualnye Voprosy Fiziologii*. 2014;1-2:38–45.] (In Russ).
- Вуттке В., Зайдалова-Вуттке Д., Ярри Г., Артымук Н. Роль Витекса священного (Vitex agnus castus) в гинекологической эндокринологии. *Гинекология*. 2011;14(1):4–7. [Vuttker V., Zaydalova-Vuttker D., Jarri G., Artymuk N. The role of Vitex agnus castus in gynecological endocrinology. *Ginekologiya*. 2011;14(1):4–7.] (In Russ).
- Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии молочных желез – реалии и перспективы. *Современная медицинская наука*. 2011;1:5–19. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M. Premenstrual syndrome and benign dysplasia of the mammary glands – realities and prospects. *Sovremennaya Meditsinskaya Nauka*. 2011;1:5–19.] (In Russ).
- Цой Л.К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*. 2011;1:3–7. [Tsai L.K. Drug therapy for diffuse mastopathy and PMS. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Onkologiya, Gematologiya i Radiologiya*. 2011;1:3–7.] (In Russ).
- Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Своевременное лечение диффузных гиперплазий – профилактика рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2016;1:4–11. [Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Timely treatment of diffuse hyperplasia: prevention of breast cancer. *Onkoginekologiya*. 2016;1:4–11.] (In Russ).
- Артымук Н.В., Кондратьева Т.А., Тачкова О.А. Принципы терапии пациенток с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. *Вопр. гин., акуш. и перинатол*. 2009;4(8):31–35. [Artymuk N.V., Kondratyeva T.A., Tachkova O.A. Principles of treatment of patients with infertility and insufficiency of the menstrual cycle luteal phase. *Vopr. Gin., akush. i Perinatol*. 2009;4(8):31–35.] (In Russ).
- Seidlova-Wuttke D., Wuttke W. The premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy and infertility have often common roots: effects of extracts of chasteberry (Vitex agnus castus) as a solution. *Clinical Phytoscience*. 2017; 3:6. doi: 10.1186/s40816-016-0038-z.
- Powers C.N., Setzer W.N. A molecular docking study of phytochemical estrogen mimics from dietary herbal supplements. *In Silico Pharmacol*. 2015;3:4.
- Webster D.E., He Y., Chen S.N., Pauli G.F., Farnsworth N.R., Wang Z.J. Opioidergic mechanisms underlying the actions of Vitex agnus-castus. *L. Biochem pharmacol*. 2011;81(1):170–7. doi: 10.1016/j.bcp.2010.09.013.
- Эльакад Е.В., Сотникова Л.С., Тонких О.С. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии. *Мать и дитя на Кубассе*. 2011;1:342–346. [Elakad E.V., Sotnikova L.S., Tonkikh O.S. Hormonal regulation state in fibrocystic mastopathy. *Mat i Ditya Na Kubasste*. 2011;1:342–346.] (In Russ).
- Rafielan-Kopael M., Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. *Electron Physician*. 2017;9(1):3685–3689. doi: 10.19082/3685.
- Cerqueira R.O., Frey B.N., Leclerc E., Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(6): 713–719. doi: 10.1007/s00737-017-0791-0.
- Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575.
- Кулагина Н.В. Лечение масталгии на фоне диффузной мастопатии у пациенток в периоде менопаузального перехода. *Акушерство и гинекология*. 2016;11:135–141. [Kulagina N.V. Treatment of mastalgia against the background of diffuse mastopathy in patients during the menopausal transition. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016;11:135–141.] (In Russ).
- Кедрова А.Г., Леваков С.А. Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(4):63–70. [Kedrova A.G., Levakov S.A. Phytopreparations in the treatment of gynecological patients with severe mastalgia. *Opuholi Zhenskoy Reprodukivnoy Sistemy*. 2017;13(4):63–70.] (In Russ).
- Рожкова Н.И., Меских Е.В. Применение Мастодиона при различных формах мастопатии. *Маммология/Гинекология*. 2010;3:1–5. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V. Use of Mastodynon in patients with different forms of mastopathy. *Mammologiya/Ginekologiya*. 2010;3:1–5.] (In Russ).
- Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии. *Мать и дитя*. 2011;1:342–346. [Sotnikova L.S. et al. The hormonal regulation state in fibrocystic mastopathy. *Mat i Ditya*. 2011;1:342–346.] (In Russ).

22-23 МАЯ 2019, МОСКВА

XXXV
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС

ПЛОД как ПАЦИЕНТ:

ВНУТРИУТРОБНАЯ МЕДИЦИНА

The Fetus
As Patient



XV КОНФЕРЕНЦИЯ
МЕЖДУНАРОДНОЙ АКАДЕМИИ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ОРГАНИЗАТОРЫ



Международная академия
перинатальной медицины



Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова

КОНТАКТЫ

Обухова Лилия

Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб.140

Моб.: +7 (926) 918-96-80

E-mail: congress@fetus2019.ru

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Неинвазивная пренатальная диагностика — последние достижения
- Пренатальный скрининг и диагностика — фокус на первый триместр
- Фетальная терапия, хирургия и анестезиология
- Ультразвуковая диагностика и МРТ: беременность — роды, плод — новорожденный
- Преждевременные роды и переношенная беременность: профилактика, тактика ведения беременности и родоразрешения
- Преэклампсия — оценка риска, профилактика, терапия и родоразрешение
- СЗРП и макросомия, диабет и ожирение — глобальная проблема следующего поколения перинатологов
- Многоплодная беременность: от зачатия и первого триместра до родов и периода новорожденности
- Оценка состояния плода в родах — консервативное и оперативное акушерство.
- Новорожденные с экстремально низкой массой при рождении
- Перинатальное питание: беременная, плод, новорожденный

FETUS2019.RU



Сила мышц тазового дна у женщин после родов

И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ КОНСЕРВАТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

А.А. СУХАНОВ^{1,2}, Г.Б. ДИККЕ³, И.И. КУКАРСКАЯ^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Перинатальный центр»: 625002, Россия, г. Тюмень, ул. Давудовская, д. 1

³ Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева»: 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22М

Информация об авторах:

Суханов Антон Александрович – заведующий поликлиникой Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Перинатальный центр»; аспирант кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.:

+7 (3452) 50-82-77; e-mail: such-anton@yandex.ru

Дикке Галина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины частного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева»; тел.: +7 (812) 334-76-50; e-mail: galadikke@yandex.ru. Авторский профиль: ORCID.org 0000-0001-9524-8962

Кукарская Ирина Ивановна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинеко-

гии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института непрерывного профессионального развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Перинатальный центр»; тел.: +7 (3452) 50-82-77; e-mail: kukarskaya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить силу мышц тазового дна и эффективность мер профилактики пролапса тазовых органов после родов у женщин с наличием факторов риска.

Материал и методы. Включено 180 родильниц с факторами риска пролапса. В I группе (n = 45) использовали гинекологический пессарий после родов; во II (n = 45) применяли тренировки мышц тазового дна (упражнения Кегеля); в III (n = 45) не получали лечения. В IV (контрольная, n = 45) группу включены женщины без факторов риска пролапса для контроля функциональных показателей. Использовали вагинальную пальпацию с оценкой по шкале Оксфорда.

Результаты. Увеличение силы мышц тазового дна во II группе происходило эффективнее, чем в других группах, и у 22,2% пациенток достигло 5 баллов (очень сильные сокращения) по сравнению с 6,6% в I и IV группах (p < 0,05). Значительного увеличения силы сокращения мышц тазового дна не отмечалось в III группе. Общая эффективность лечения составила 95,6%. Среди тех, кто лечения не получал, мышцы оставались слабыми у 22,2% (p = 0,03).

Заключение: увеличение силы мышц тазового дна при использовании пессариев или тренировок мышц тазового дна свидетельствует об эффективности своевременной профилактики пролапса тазовых органов у женщин, имеющих факторы риска развития данного заболевания, сразу после родов.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, недержание мочи, пролапс тазовых органов, недержание кала, зияние половой щели, послеродовой период

Для цитирования: Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Сила мышц тазового дна у женщин после родов и влияние на нее консервативных методов лечения. *Медицинский совет*. 2019; 6: 142-147. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-142-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prophylaxis of pelvic organs prolapse

IN WOMEN AFTER CHILDBIRTH

Anton A. SUKHANOV^{1,2}, Galina B. DIKKE³, Irina I. KUKARSKAYA^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 625023, Russia, Tyumen, 54, Odesskaya St.

² State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region «Perinatal Center»: 625002, Russia, Tyumen, Daudelnaya St., 1

³ Private Educational Institution of Additional Professional Education «Academy of Medical Education named after Fyodor Ivanovich Inozemtsev»: 190013, Russia, Saint-Petersburg, Moskovsky Prospekt 22, liter M

Author credentials:

Sukhanov Anton Aleksandrovich – Head of the Polyclinic of the State Budgetary Institution of Healthcare of the Tyumen Region «Perinatal Center»; Postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology

and Reanimation with the course of clinical laboratory diagnostics of the Institute of Continuous Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State

Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (3452) 50-82-77; e-mail: such-anton@yandex.ru
Dikke Galina Borisovna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Obstetrics and

Gynecology with the course of reproductive medicine of the Private Educational Institution of Additional Professional Education «Academy of Medical Education named after Fyodor Ivanovich Inozemtsev»; tel: +7 (812) 334-76-50; e-mail: galadikke@yandex.ru. Author's profile: ORCID.org 0000-0001-9524-8962

Kukarskaya Irina Ivanovna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimation with the course of clinical laboratory diagnostics of the Institute of Continuous Professional Education of the Federal State Educational Institution of Higher

Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Physician of the State Budgetary Institution of Healthcare of the Tyumen Region «Perinatal Center»; tel.: +7 (3452) 50-82-77; e-mail: kukarskay@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: to assess the strength of the pelvic floor muscles and the effectiveness of prevention measures for pelvic organ prolapse after childbirth in women with risk factors.

Material and methods. Included 180 patients. In group I (n = 45) – gynecological pessarium was used after childbirth; in group II (n = 45) – pelvic floor muscle training (Kegel exercises) was used; in group III (n = 45) – no treatment was received. In group IV (control, n = 45) women without risk factors for prolapse to control functional parameters. Used: vaginal palpation assessment scale of Oxford.

Results. The increase in the strength of the pelvic floor muscles in group II was more effective than in other groups and in 22.2% of patients reached 5 points (very strong contractions) compared with 6.6% – in groups I and IV ($p < 0.05$). A significant increase in the strength of the pelvic floor muscle contraction was not observed in group III. The overall effectiveness of the treatment was 95.6%. Among those who did not receive treatment, the muscles remained weak in 22.2% ($p = 0.03$).

Conclusion: increasing the strength of the pelvic floor muscles in groups I and II, indicates the effectiveness of the timely prevention of pelvic organ prolapse in women with risk factors for the development of this disease, immediately after birth.

Keywords: pelvic floor dysfunction, urinary incontinence, pelvic organ prolapse, fecal incontinence, gaping of the genital slit, postpartum period

For citing: Sukhanov A.A., Dikke G.B., Kukarskaya I.I. Prophylaxis of pelvic organs prolapse in women after childbirth. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 142-147. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-142-147>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным разных исследователей, те или иные проявления недостаточности мышц тазового дна (НМТД) встречаются у женщин в общей популяции с частотой от 2,9 до 53% [1, 2].

НМТД начинается в молодом репродуктивном возрасте, чаще всего сразу после родов, но в большинстве случаев протекает бессимптомно, что и приводит к прогрессированию НМТД при отсутствии своевременной коррекции [3]. Известно, что пролапс тазовых органов (ПТО) – одно из проявлений НМТД – это медленно прогрессирующее заболевание, длительность которого до появления клинических форм составляет 10–15 и более лет [3–4]. В итоге пик развития ПТО приходится на возраст 50–60 лет, когда частота его достигает 77% [5].

Учитывая, что роды являются основным фактором, который приводит к НМТД, и у 36–40% пациенток первые проявления ДТД возникают уже во время беременности и после родов, представляется целесообразным начинать проводить коррекцию этих нарушений в послеродовом периоде [5].

Цель исследования – оценить силу сокращений мышц тазового дна и эффективность консервативной терапии после родов у женщин с наличием факторов риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень) с 2017 по 2018 г. Все пациентки дали свое информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Дизайн: проспективное открытое контролируемое когортное исследование в параллельных группах типа «случай – контроль».

Материал: под наблюдение взято 180 пациенток на 2–3-й день после родов с факторами риска ПТО. Решение о минимальном объеме необходимой для исследования выборки принимали на основании расчета по методу Thabane L. (2004). Методом фиксированной простой рандомизации случайным образом пациентки были распределены на 3 группы (по 45 человек в каждой). В I группе устанавливали гинекологический пессарий после родов для уменьшения давления со стороны органов брюшной полости на тазовое дно; во II получали профилактическое лечение после родов в виде упражнений Кегеля; в III родильницы не получали лечения. Кроме того, была сформирована IV (контрольная) группа из 45 женщин без факторов риска ПТО для контроля функциональных показателей.

Критерии включения: возраст 19–45 лет; многоплодная беременность; ожирение (ИМТ 30 и более); многоводие (1500 мл околоплодных вод и более); макросомия плода (более 4000 г при рождении); быстрые или стремительные роды (менее 8 часов у первородящих, менее 6 часов у повторнородящих); оперативные влагалищные роды (вакуум-экстракция плода, акушерские щипцы); одни роды и более в анамнезе; наличие письменного информированного согласия пациентки.

Критерии исключения: разрыв промежности или эпизиотомия в родах; психические заболевания и когнитивные расстройства; воспалительные заболевания любой локализации в фазе обострения; гинекологические заболевания: миома матки, эндометриоз, пороки развития матки; ИППП без предварительной санации; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; наличие противопоказаний для использования пессария (в первой группе); отказ пациентки.

Методы исследования. Изучали жалобы и анамнез, оценивали общее объективное состояние и гинекологический

● **Таблица 1.** Шкала Оксфорда [6]

● **Table 1.** Oxford Scale [6]

Оценка, баллы	Характеристика
0	Нет различимых сокращений
1	Едва ощутимые сокращения, невидимые при осмотре промежности
2	Слабые сокращения, ощущаемые как небольшое давление на палец
3	Умеренной силы сокращения и ощутимое движение вверх и вперед
4	Хорошей силы сокращения, движение вверх, круговое давление ощущается по всему исследуемому пальцу
5	Очень сильное сокращение, возможно против энергичного сопротивления

статус по общепринятым стандартам. Силу сокращений мышц тазового дна (МТД) определяли с помощью вагинальной пальпации с оценкой по шкале Оксфорда [6]. При вагинальной пальпации пациентке вначале вводили один палец в нижнюю треть влагалища и просили сжать мышцы тазового дна вокруг пальца исследующего. Если ощутимых сокращений не было, вводили второй палец. Пациентку просили повторно сжать мышцы тазового дна. Сокращения повторяли трижды по 10 сек с интервалом в 30 сек. Учитывали максимальное сокращение. Количественную оценку силы сокращений МТД выполняли по шкале Оксфорда (табл. 1).

Методы лечения. В I группе использовали кольцевидные силиконовые гинекологические pessaries Dr. Arabin (Германия), которые вводили на 3–5-й день послеродового периода. Через 6–8 нед. производили замену pessaria на кубический. Во II группе применяли тренировки мышц тазового дна (ТМТД) (упражнения Кегеля) после предварительного обучения пациенток под контролем перинеометра iEASE XFT-0010.

Критерии оценки результатов: увеличение силы мышц тазового дна по шкале Оксфорда минимум на один пункт через 12 мес. после начала лечения.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica.6.0. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценка статистической

значимости различий средних величин проведена с использованием t-критерия (критерия Стьюдента). Полученные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения [M(SD)]. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони. За уровень значимости в исследовании принято $p < 0,05$. С помощью расчета относительного риска (ОР) проводили количественную оценку вероятности исхода, связанного с действием лечебного фактора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-статистический анализ анамнеза, менструальной и репродуктивной функции, состояния общесо-

● **Таблица 2.** Общая характеристика пациенток ($n = 180$), абс. [M(SD)], $n/\%$

● **Table 2.** General characteristics of patients ($n = 180$), abs. [M(SD)], $n/\%$

Показатели	I, $n = 45$	II, $n = 45$	III, $n = 45$	IV, $n = 45$
Возраст, лет	$32,4 \pm 4,3$	$30,9 \pm 3,6$	$31,9 \pm 4,7$	$30,9 \pm 3,9$
ИМТ, $\text{кг}/\text{см}^2$	$31,6 \pm 3,1^{**}$	$29,4 \pm 3,4^{**}$	$28,9 \pm 11,6^{**}$	$24,1 \pm 2,7$
Артериальная гипертензия	26	29	28	15
	57,8	64,4	62,2	33,3
Ожирение	14 ^{**}	10 [*]	9 [*]	27
	31,1	22,2	20,0	
Хронический пиелонефрит	5 [*]	6 [*]	8 ^{**}	3
	11,1	13,3	17,8	
Общее число пациенток с экстрагенитальными заболеваниями	45 ^{**}	45 ^{**}	45 ^{**}	30
Курение	23	11	12	24
	51,1 [#]	24,4 ^{**}	26,7 ^{**}	53,3
Менархе, лет	$12,4 \pm 0,7$	$12,5 \pm 0,8$	$12,3 \pm 0,6$	$12,3 \pm 0,6$
Длительность менструального цикла, дней	$28,6 \pm 1,6$	$28,4 \pm 1,4$	$28,3 \pm 1,2$	$28,4 \pm 1,4$
Длительность менструации, дней	$4,3 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,7$
Нарушения менструального цикла	5	5	5	6
	11,1	11,1	11,1	13,3
Альгоменорея	15	15	15	12
	33,3	33,3	33,3	26,7
Коитархе, лет	$18,9 \pm 2,3$	$18,5 \pm 1,9$	$18,4 \pm 1,8$	$18,1 \pm 1,6$
Роды	$1,3 \pm 0,7^{***\#}$	$1,1 \pm 0,6^{***}$	$0,9 \pm 0,6^{***}$	$0,1 \pm 0,3$
Аборты	$0,5 \pm 0,4^{***}$	$0,4 \pm 0,2^{*}$	$0,3 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,0$
Выкидыши	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,0$
Внематочные беременности	$0,02 \pm 0,0$	$0,02 \pm 0,0$	0	0
Генитальные инфекции в анамнезе, в т. ч.:	26	33 [*]	33 [*]	24
	57,8	73,3	73,3	53,3
Грибковые	9	11	12	11
	20	24,4	26,7	24,4
Простейшие	15	17	18	12
	33,3	37,8	40	26,7
Вирусные, абс.	2	5	3	1
	4,4	11,1	6,7	2,2

Примечание. Здесь и далее p – уровень значимости различий между указанными группами (см. номер в нижнем регистре). * $p < 0,05$. – ** $p < 0,01$. – *** $p < 0,001$ при сравнении показателя с аналогичным показателем группы сравнения без факторов риска. – [#] $P_{1-2}; P_{1-3} < 0,05$.

матического и репродуктивного здоровья показал, что группы были сопоставимы по основным параметрам, анализируемым в работе (табл. 2).

Выявленные у пациенток факторы риска ПТО представлены в таблице 3.

Динамика силы сокращений МТД по шкале Оксфорда представлена на рисунке, из которого видно, что до лечения сила МТД при влагалищном исследовании у 70,7% пациенток в первых трех группах была практически одинаковой и оценивалась в 2 балла (слабые сокращения, ощущаемые как небольшое давление на палец). Таких пациенток было 66,9% (31/45), 71,7% (32/45) и 73,4% (35/54) в каждой группе, соответственно, без статистической разницы между ними. Умеренной силы сокращения с ощутимым давлением на палец исследующего и движением вверх и вперед (3 балла) наблюдалось у четверти пациенток – 28,9% (13/45), 22,2% (10/45) и 26,7% (12/45) соответственно. Лишь 1 и 3 пациентки I и II групп, соответственно, продемонстрировали хорошей силы сокращения МТД, соответствующие 4 баллам.

После лечения количество пациенток со слабыми сокращениями мышц снизилось до 4,4% (2/45, $p = 0,001$) и столько же было в контрольной группе ($p = 0,61$), тогда как в III группе их было 22,2% (10/45, $p = 0,03$, $p_{I-IV} = 0,001$).

● **Таблица 3.** Консолидированное распределение пациенток по наличию факторов риска пролапса тазовых органов ($n = 180$), $n/\%$

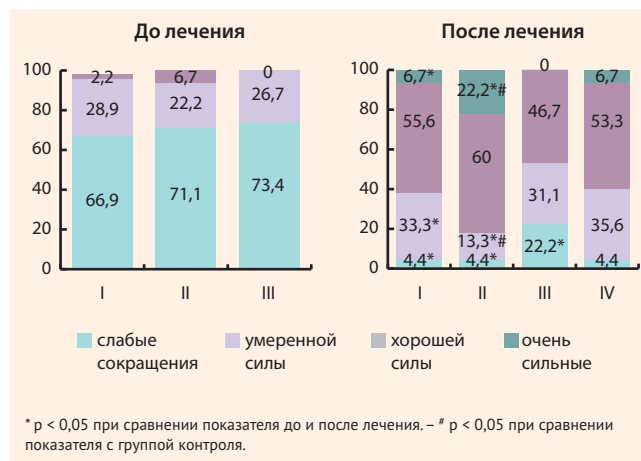
● **Table 3.** Consolidated distribution of patients by risk factors for pelvic prolapse ($n = 180$), $n/\%$

Факторы риска ПТО	I, $n = 45$	II, $n = 45$	III, $n = 45$	IV, $n = 45$
Многоплодная беременность	11***	11***	9**	0
	24,44%	24,44%	20%	0%
Многоводие	13***	14***	12***	0
	28,89%	31,11%	26,67%	0%
Макросомия плода	5*	5*	4*	0
	11,11%	11,11%	8,89%	0,00%
Быстрые/стремительные роды	10*	12*	13**	3
	22,22%	26,67%	28,89%	6,67%
Двое родов и более	42***	41***	38**	24
	93,33%	91,11%	84,44%	53,33%
Оперативное влагалищное родоразрешение	1	1	0	0
	2,22%	2,22%	0%	
Продолжительность потужного периода 1 час и более	6	5	6	0
	13,33%	11,11%	13,33%	0,0%
Индекс массы тела 30 и более	17***	16***	14**	3
	37,78%	35,56%	31,11%	6,67%

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – при сравнении показателя с аналогичным показателем группы сравнения без факторов риска; статистически значимые различия между опытными группами отсутствовали.

● **Рисунок.** Динамика силы сокращений мышц тазового дна по шкале Оксфорда (слева – до лечения, справа – после)

● **Figure.** Dynamics of pelvic floor contractions on the Oxford scale (left – before treatment, right – after)



Сокращения умеренной силы наблюдались примерно у равного количества пациенток I, III и IV групп – 33,3, 31,1 и 35,6% (15, 12 и 16 из 45, соответственно, $p > 0,05$), а во II группе их было меньше – 13,3% (6/45, $p < 0,05$) за счет преобладания числа пациенток с более сильными сокращениями мышц.

Количество пациенток с сильными и очень сильными сокращениями после лечения не отличались в I группе от контроля – 56,6 и 53,3% и по 6,7%, соответственно, ($p = 1,0$), а во II преобладали 60% ($p = 0,67$) пациенток с сильными сокращениями, 22,3% – с очень сильными ($p = 0,07$). Меньше всего пациенток с сильными сокращениями мышц было в III группе – 46,7% (21/45, $p_{I-IV} = 0,67$).

Количество пациенток с очень сильными сокращениями мышц во II группе превышало в 4 раза их долю по сравнению с I и IV группами и статистически значимо было выше по отношению ко всем другим группам ($p < 0,05$ между I-II и II-IV группами и $p = 0,01$ – между II и III). Пациенток с очень сильными сокращениями мышц в III группе не было.

В целом увеличение силы сокращений МТД через 12 мес. наблюдалось у 95,6% пациенток I и II и не отличалось от контрольной группы женщин без факторов риска, тогда как в III группе улучшение констатировано лишь у 77,8% ($p = 0,03$) и у каждой пятой (22,2%) мышцы тазового дна оставались слабыми.

Выполнен расчет относительного риска – показателя, позволяющего проводить количественную оценку вероятности исхода, связанного с наличием вмешивающегося (лечебного) фактора. С целью снижения количества пациентов со слабостью МТД и достижения хорошей и очень хорошей силы сокращений мышц для пессариев расчет показал OR = 1,3 (95% ДИ: 0,9–2,0) и для ТМТД OR = 1,8 (95% ДИ: 1,3–2,5), и, чтобы получить результат, необходимо пролечить 6 и 3 больных соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные о развитии пролапса тазовых органов в отечественной и зарубежной литературе отличаются крайней противоречивостью [7]. Известно, что ПТО – это медленно прогрессирующее заболевание, длительность которого до появления клинически выраженных форм составляет 10–15 и более лет [3, 8].

НМТД начинает проявляться во время беременности, прогрессирует в послеродовом периоде и сохраняется по крайней мере в течение 6–8 нед. после родов у большинства женщин. Слабые промежностные мышцы способствуют возникновению изменений положения и функции тазовых органов, включая пролапс, недержание мочи, анальную инконтиненцию, сексуальную дисфункцию, диспареунию. При оценке стадии пролапса через 3 мес. после родов выявлено 39% женщин с пролапсом в стадии I, еще 17% – в стадии II (всего – 56%) и ни одной – с пролапсом стадии III или выше [9]. По данным Sze E.H. с соавт., 46% женщин имеют ПТО через 3 мес. после родов, из них 26% – пролапс II степени [10].

Раннее выявление недостаточности промежности и проведение консервативных мероприятий способно предотвратить прогрессирование процесса и сохранить качество жизни женщин на должном уровне на долгие годы [11]. В зарубежной литературе указывается, что лечение необходимо начинать с консервативных методов, используя простые правила по изменению образа жизни, физические тренировки мышц тазового дна и пессарии, и только в случае отсутствия эффекта (сохранение или прогрессирование ассоциированных симптомов) решать вопрос о хирургическом вмешательстве [12]. Своевременное выявление факторов риска пролапса играет важную роль в послеродовой реабилитации [13]. Показано, что прогнозируемый успех лечения независимо связан с наличием одного или более факторов риска (например, высокая масса тела плода при рождении, применение акушерских щипцов или вакуума и т. д.) и с более молодым возрастом женщины [14].

Как показало настоящее исследование, ТМТД (упражнения Кегеля) являются эффективным методом восстановительного лечения женщин после родов – значительно увеличивают силу мышц тазового дна и способствуют более быстрой реабилитации после родов.

Во время тренировок важно использовать контролирующий прибор. В настоящем исследовании применялся

перинеометр iEASE XFT-0010, который обладает функцией биологической обратной связи (БОС). С помощью данного прибора пациентка может контролировать правильность выполнения упражнений Кегеля и проводить оценку силы сокращений мышц в динамике.

Применение перинеометра iEASE XFT-0010 рекомендуется с профилактической целью – всем женщинам, с реабилитационной – женщинам в послеродовом периоде (через 6 нед. после родов) и с лечебной целью – при пролапсе (на ранних стадиях), стрессовом недержании мочи и сексуальной дисфункции.

При сравнении результатов лечения в группе женщин, использующих пессарии, с теми, кто не получал лечения, но имел факторы риска, показано статистически значимое улучшение и увеличение силы сокращений мышц среди женщин с изначально слабыми сокращениями ($p_{I-III} = 0,01$). Применение пессариев позволило уменьшить давление со стороны внутренних половых органов на расслабленные структуры тазового дна в послеродовом периоде и укрепить мышцы до показателей равных среди пациенток без факторов риска.

Общая эффективность обоих методов составила 95,6% по критерию увеличения силы сокращений МТД на один пункт в течение одного года, что не отличалось от группы женщин без факторов риска и было существенно выше по сравнению с женщинами, имевшими факторы риска, но не получавшими лечения, среди которых мышцы оставались слабыми у 22,2% ($p = 0,03$).

Подобный опыт существует в Великобритании, где сотрудниками благотворительной организации PromoCon был разработан и апробирован многопрофильный подход к управлению состояниями, связанными с НМТД. Его основой явилось использование скрининга среди беременных женщин и после родов с последующим выделением групп риска и предоставлением четких рекомендаций для дальнейших действий, который продемонстрировал высокую эффективность [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение силы мышц тазового дна среди пациенток, применявших гинекологические пессарии или упражнения Кегеля, свидетельствует о необходимости своевременной профилактики пролапса тазовых органов у женщин, имеющих факторы риска развития данного заболевания, сразу после родов.



Поступила/Received 16.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Рижинашвили И.Д. Пропалс гениталий. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2017;17(1):37–45. [Buyanova S.N., Shchukina N.A., Rzhinashvili I.D. Prolapse of the genitals. *Russian messenger obstetrician-gynecologist*. 2017;17(1):37–45.] (In Russ.)
2. Солянов М.Ю., Любарский М.С., Королева Е.Г., Ракитин Ф.А. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов. *Успехи современного естествознания*. 2012;10:48–52. [Soluyanov M.YU., Lyubarskij M.S., Koroleva E.G., Rakitin F.A. Errors and complications of surgical treatment of pelvic organ prolapse using synthetic materials. *Successes of modern science*. 2012;10:48–52.] (In Russ.)
3. Гаспаров А.С., Бабичева И.А., Дубинская Е.Д., Лаптева Н.В., Дорфман М.Ф. Хирургическое лечение пролапса тазовых органов. *Казанский мед. журн.* 2014;95(3):341–7. [Gasparov A.S., Babicheva I.A., Dubinskaya E.D., Lapteva N.V., Dorfman M.F. Surgical treatment of pelvic organ prolapse. *Kazan Medical Journal*. 2014; 95(3): 341–7.] (In Russ.)
4. Oversand S.H., Staff A.C., Spydsaug A.E., Svenningsen R., Borstad E. Long-term follow-up after native tissue repair for pelvic organ prolapse. *Int. Urogynecol. J.* 2014;25(1):81–9. doi: 10.1007/s00192-013-2166-z.

5. Кочев Д.М., Дикке Г.Б. Дисфункция тазового дна до и после родов и превентивные стратегии в акушерской практике. *Акушерство и гинекология*. 2017;5:9-15. doi: 10.18565/aig.2017.5.9-15. [Kochnev D.M., Dikke G.B. Pelvic floor dysfunction before and after childbirth and preventive strategies in obstetric practice. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;5:9-15. doi: 10.18565/aig.2017.5.9-15.] (In Russ.).
6. Avery K.N.L., Bosch J.L.H.R., Gotoh M. et al. Questionnaires to assess urinary and anal incontinence: review and recommendations. *J Urol*. 2007;177(1):39-49.
7. Дикке Г.Б., Аполихина И.А., Кочев Д.М., Шербатых Е.Ю. Распространенность дисфункции тазового дна среди акушеров-гинекологов и факторы, влияющие на выбор терапевтических подходов. *Акушерство и гинекология*. 2017;10:111-9. [Dikke G.B., Apolihina I.A., Kochnev D.M., Shcherbatykh E.Yu. The prevalence of pelvic floor dysfunction among obstetrician-gynecologists and factors influencing the choice of therapeutic approaches. *Obstetrics and gynecology*. 2017;10:111-9.] (In Russ.).
8. Гаспаров А.С., Колесникова С.Н., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Радькова М.В. Ранние формы пролапса тазовых органов: клиническая значимость, этиология и патогенез. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(2): 43-51. [Gasparov A.S., Kolesnikova S.N., Dubinskaya E.D., Babicheva I.A., Rad'kova M.V. Early forms of pelvic organ prolapse: clinical significance, etiology and pathogenesis. *Gynecology, obstetrics and perinatology issues*. 2016;15(2):43-51.] (In Russ.).
9. Wai C.Y., McIntire D.D., Atinip S.D., Schaffer J.I., Bloom S.L., Leveno K.J. Urodynamic indices and pelvic organ prolapse quantification 3months after vaginal delivery in primiparous women. *Int Urogynecol J*. 2011;22(10):1293-98.
10. Sze E.H., Hobbs G. Relation between vaginal birth and pelvic organ prolapse. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2009;88(2):200-3.
11. Гутикова Л.В. Проплапс гениталий: современное состояние проблемы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012;1:86-9. [Gutikova L.V. Prolapse of the genitals: current state of the problem. *Journal of Grodno State Medical University*. 2012;1:86-9.] (In Russ.).
12. Giarenis I., Robinson D. Prevention and management of pelvic organ prolapse. *F1000Prime Rep*. 2014;6:77. doi: 10.12703/P6-77.
13. Wilson D., Dornan J., Milsom I., Freeman R. UR-CHOICE: can we provide mothers-to-be with information about the risk of future pelvic floor dysfunction? *Int Urogynecol J*. 2014;25(11):1449-52. doi: 10.1007/s00192-014-2376-z.
14. Wiegersma M., Panman C.V.C.R., Hesselink L.C., Malmberg A.G.A., Berger M.Y., Kollen B.J., Dekker J.H. Predictors of Success for Pelvic Floor Muscle Training in Pelvic Organ Prolapse. *Physical Therapy*. 2019;99(1):109-17, doi: 10.1093/ptj/pzy114.
15. Pearl G., Herbert J.H. Assessing pelvic floor during childbearing year. *Nurs. Times*. 2008;104(18):40-4.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

 **www.med-sovet.pro**

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

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



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

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

Социально-демографический портрет транссексуальных пациентов в России

Н.В. СОЛОВЬЕВА¹, Е.В. МАКАРОВА^{1,2}, В.Б. ВИЛЬЯНОВ¹, С.А. КРЕМЕНИЦКАЯ¹, С.В. ЧАУСОВА³, И.В. КИЧУК³

¹ Закрытое акционерное общество «Научный центр персонализированной психиатрии»: 105082, Россия, г. Москва, ул. Большая Почтовая, д. 20, стр. 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121099, Россия, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Соловьева Надежда Валентиновна – врач-психиатр Закрытого акционерного общества «Научный центр персонализированной психиатрии»; тел.: +7 (495) 255-19-14; e-mail: drsnv@yandex.ru

Макарова Екатерина Владимировна – врач-эндокринолог Закрытого акционерного общества «Научный центр персонализированной психиатрии», научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 255-19-14; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Вильянов Владимир Борисович – д.м.н., профессор, врач-психиатр Закрытого акционерного общества «Научный центр персонализированной психиатрии»; тел.: +7 (495) 255-19-14; e-mail: vilianov1@mail.ru

Креницкая Светлана Анатольевна – врач-психиатр Закрытого акционерного общества «Научный центр персонализированной психиатрии»; тел.: +7 (495) 255-19-14; e-mail: kremenitskaya@yandex.ru

Чайсова Светлана Витальевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей патологии МБФ Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 434-35-21; svetlana_chau@mail.ru

Кичук Ирина Викторовна – к.б.н., доцент кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mail2irina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Транссексуализм – это дистресс, вызываемый несоответствием между гендерной идентичностью человека и его зарегистрированным при рождении полом. Тема транссексуализма сегодня имеет сильный резонанс в обществе, и данное явление значимо как для правовой системы государства, так и для системы здравоохранения. Какие-либо статистические данные о транссексуальных людях в РФ на сегодняшний день отсутствуют. Авторами была поставлена цель составить социо-демографический портрет пациентов с установленным диагнозом *транссексуализма*, также были сделаны следующие выводы: количество обращений пациентов MtF и FtM – равное; возраст обращения составляет 26,6 лет; возраст идентификации себя в противоположном гендере – 10,2 лет; большинство MtF принимают ЗГТ самостоятельно; транссексуальные лица до начала перехода отличаются высоким уровнем образования, разнообразием профессиональной деятельности, низким процентом зарегистрированных браков, началом половой жизни, сопоставимым с общей популяцией.

Ключевые слова: транссексуализм, гендерная дисфория, трансгендерность, коррекция пола, демография

Для цитирования: Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Вильянов В.Б., Креницкая С.А., Чайсова С.В., Кичук И.В. Социально-демографический портрет транссексуальных пациентов в России. *Медицинский совет*. 2019; 6: 148-153. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-148-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Socio-demographic portrait of transsexual patients in Russia

Nadezhda V. SOLOV'EVA¹, Ekaterina V. MAKAROVA^{1,2}, Vladimir B. VIL'YANOV¹, Svetlana A. KREMENITSKAYA¹, Svetlana V. CHAUSOVA³, Irina V. KICHUK³

¹ Closed Joint-Stock Company «Scientific Center of Personalized Psychiatry»: 105082, Russia, Moscow, Bolshaya Pochtovaya St., 20, bldg. 3

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology» of Ministry of Health of Russian Federation: 121099, Russia, Moscow, Novyi Arbat St., Moscow, Russia 32

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Solov'eva Nadezhda Valentinovna – Psychiatrist, Closed Joint-Stock Company «Scientific Center of Personalized Psychiatry»; tel.: +7 (495) 255-19-14; e-mail: drsnv@yandex.ru

Makarova Ekaterina Vladimirovna – Endocrinologist of Closed Joint-Stock Company «Scientific Center of Personalized Psychiatry», researcher of the Federal State Budgetary Institution

«National Medical Research Center of Rehabilitation and Resortology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 255-19-14; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Vil'yanov Vladimir Borisovich – Dr. of Sci. (Med), professor, psychiatrist of Closed Joint-Stock Company «Scientific Center of Personalized Psychiatry»; tel.: +7 (495) 255-19-14; e-mail: vilianov1@mail.ru
Kremenitskaya Svetlana Anatol'evna – Psychiatrist of Closed Joint-Stock Company «Scientific Center of Personalized Psychiatry»; tel.: +7 (495) 255-19-14; e-mail: kremenickaya@yandex.ru

Chausova Svetlana Vital'evna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of General Pathology at the MBF of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(495) 434-35-21; svetlana_chau@mail.ru

Kichuk Irina Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: mail2irina@mail.ru

ABSTRACT

Transsexualism is a distress caused by a discrepancy between a person's gender identity and sex assigned at birth. Theme of transsexualism has a strong resonance in society today. This phenomenon is significant both for the law system and for the health care system of the state. There is no statistics information on transgender people in Russian Federation. The author's goal was to draw a socio-demographic portrait of patients with an established diagnosis of transsexualism. The following conclusions were made: the number of MtF and FtM patients searching for medical care is equal; age of the transition is 26.6 years; age of self-identification in the opposite gender is 10.2 years; most MtF take HRT on their own initiative; transsexual persons are distinguished by a high level of education, large variety of professional activities, a low percentage of registered marriages, and comparable to the general population onset of sexual life.

Keywords: transsexualism, gender dysphoria, transgender, gender affirming, demography

For citing: Solov'eva N.V., Makarova E.V., Vil'yanov V.B., Kremenitskaya S.A., Chausova S.V., Kichuk I.V. Socio-demographic portrait of transsexual patients in Russia. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 148-153. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-148-153>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Транссексуализм (или гендерная дисфория) – это дистресс, вызываемый несоответствием между гендерной идентичностью человека и его зарегистрированным при рождении полом (связанной с ним гендерной ролью и/или первичными и вторичными половыми признаками) [1]. Такая гендерная неконформность выражается в том, что поведение человека и его желаемая социальная роль отличаются от культурных норм, предписанных для людей определенного пола в определенном обществе [2, 3].

Термин «транссексуал» был введен сексологом Магнусом Хиршфельдом еще в 1923 году. Работать в этом направлении продолжил Гарри Бенджамин, в своей публикации «Феномен транссексуальности» он представил гендерную идентичность как шкалу от мужского к женскому, проходящую через «нечто среднее» [4].

В 1979 году была основана Международная ассоциация гендерной дисфории имени Гарри Бенджамина (The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association, HBGDA), позднее ставшая Всемирной профессиональной ассоциацией трансгендерного здоровья (the World Professional Association of Transgender Health, WPATH) [5].

Сейчас существует разделение между понятием «трансгендерности» – несовпадением гендерной идентичности человека с паспортным полом, что не рассматривается как болезнь или расстройство, и понятием «транссексуализм», для которого характерна гендерная дисфория и действия, нацеленные на смену своего пола на противоположный. Для определения лиц, желающих сменить пол с мужского на женский, используется

аббревиатура MtF (male-to-female), для лиц желающих сменить пол с женского на мужской – FtM (female-to-male) [6].

Согласно последним стандартам WPATH (2016 г.), у гендерной дисфории существуют следующие критерии: [7]

- Желание жить и восприниматься окружающими как лицо противоположного пола, обычно сопровождаемое ощущением дискомфорта от своего анатомического пола или чувством неуместности своей половой принадлежности;
- Желание подвергнуться хирургическому вмешательству или получить гормональное лечение с тем, чтобы достичь, насколько это возможно, соответствия предпочитаемому полу;
- Идентификация с полом, противоположным биологическому, сохраняется в течении как минимум 2 лет;
- Данное состояние не является симптомом какого-либо ментального расстройства или генетической, интерсексуальной либо хромосомной аномалии.

Тема транссексуализма сегодня имеет сильный резонанс в обществе в связи с частой дискриминацией и неприятием таких людей [8, 9], более того, данный вопрос важен как для правовой системы государства, так и для системы здравоохранения.

Медико-социальная значимость транссексуализма отмечена врачами еще в XX веке. Ряд работ подтверждает, что среди людей с гендерной дисфорией многократно возрастает частота суицидов, в том числе среди подростков [10]. При этом назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ), хирургическая коррекция и смена документов (так называемые гендерно-аффирмативные процедуры, gender-affirmative procedures) улучшают качество жизни пациентов, уровень социализации и снижают частоту суицидов [11–13].

Таким образом, транссексуальные люди должны иметь возможность получить квалифицированную медицинскую помощь, которая поможет им жить нормальной жизнью. Однако знания о транссексуальности среди врачей остаются крайне скудными и часто искаженными [14]. Российская Федерация не является исключением. Не многие доктора имеют достаточные знания и, главное, желание работать с такими людьми.

Не встречая понимания у медицинских работников, транссексуальные пациенты не спешат обращаться к специалистам, подвергая свое здоровье большему риску. В нескольких исследованиях отражено низкое доверие к врачам среди транссексуалов в сравнении с общей популяцией и в целом их неудовлетворенность медицинской помощью [15]. В этой связи необходимо повышать информированность медицинских работников относительно пациентов с гендерной дисфорией: только таким образом можно обеспечить адекватную поддержку их соматического и психологического здоровья.

За последнее десятилетие вопрос транссексуализма стал больше освещаться в СМИ, во многих странах увеличилась толерантность общества и политиков, стала более доступной информация о возможности трансгендерного перехода, накопились и медицинские знания по данному вопросу. По всему миру это привело к росту обращаемости транссексуальных людей к врачам-психиатрам для установки диагноза и получения разрешения на смену документов согласно избранному полу. Такая картина наблюдается и в развитых западных странах: Англии, США, Бельгии [16–18], и в государствах с более низким уровнем жизни, таких как Иран, Бразилия и Мексика [19–21]. Какие-либо статистические данные о транссексуалах и трансгендерах в Российской Федерации на сегодняшний день отсутствуют.

Организовать эпидемиологическое исследование этого контингента людей представляется достаточно сложным, так как нет единой базы, в которой бы регистрировались пациенты, нет универсального пути для такого человека [22]. Гендерно неконформные люди очень разные. Часть из них ограничивается социальной ролью в выбранном ими гендере и не обращается за медицинской помощью с целью гормональной коррекции или оперативных вмешательств. Учет через паспортные столы сложен и не отражает достоверной картины, поскольку не все транссексуалы меняют документы, а если меняют, часть людей ограничивается гендерно-нейтральным именем, сохраняя паспортный пол.

Первые публикации, затрагивающие встречаемость транссексуализма и его демографические характеристики, были сделаны Г. Бенджамином (1967). На основании собственных наблюдений он пишет о соотношении транс-женщин (MtF) к транс-мужчинам (FtM) примерно 8:1 [4].

Согласно метаанализу последних европейских данных (Arcelus et al., 2015) на основании обращений в клиники, частота встречаемости транссексуализма составила 4,6 : 100 000 населения (6,8 : 100 000 для MtF и 2,6 : 100 000 для FtM) [23].

Наиболее объемные данные можно встретить в американских публикациях. Данные института Вильямса (2014) приводят цифру около 700 000 трансгендеров в США, что составляет 0,3% населения [24]. Winter et al. (2016) повышают эту цифру до 0,5% общей популяции Земли, что составляет около 25 млн человек [25].

Бенджамином Харрисом была выполнена работа, опубликованная в 2015 году, где выводы о популяции трансгендерных людей в Америке оценивались по изменению ими имени и гендерного маркера. С учетом специальной модели им были проанализированы обращения с 1936 года по 2010 год и сделаны интересные наблюдения. На протяжении XX и XXI вв. отмечается возрастающее количество обращений с целью изменения гендерной окраски паспортных данных. Не менее 135 367 человек за исследуемый период изменили свое паспортное имя на имя, характерное для противоположного пола или гендерно-нейтральное. При этом только 30 000 изменило пол в документах (MtF – 18 000, FtM – 11 000). Люди меняли документы примерно в возрасте 35–36 лет в случае MtF и 25–29 FtM. Люди белой расы меняли гендерные маркеры в документах в десятки раз чаще, чем люди иного цвета кожи: 83,14% в сравнение с 6,6% афроамериканцев, 1,91% азиатов [17].

Полноценные публикации имеются также по Бельгии. Согласно бельгийскому национальному регистру (2015), в стране проживает 428 транссексуалов с соотношением MtF к FtM 69,1% к 30,9%. В 2015 году Motmans et al. опубликовали социодемографические данные транссексуальных пациентов в Бельгии, в исследование было включено 223 человека (118 MtF, 38 FtM). Состояло в браке из них 29,7% (замужем 34,7%, женаты 13,5%), из всей популяции 21,2% были разведены (все MtF). Детей имели 58% MtF и только 8,% FtM. Трудоустроены были 65% (67% MtF, 61% FtM) [18].

Сербскими учеными было описано 30 транссексуальных пациентов (18 MtF и 12 FtM), где представлялись данные по уровню образования (16,6% закончили начальную школу, 66,6% имели среднее образование, 13,3% закончили колледж, 3,3% получили высшее образование в Университете) [26].

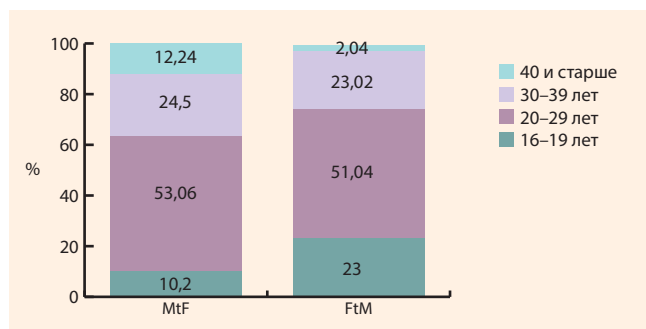
Цель. Составить социодемографический портрет пациентов с установленным диагнозом транссексуализма (как FtM, так и MtF).

Задачи исследования

1. Изучить некоторые социально-демографические показатели (возраст на момент первичного обращения, национальность, состав семьи родителей, образовательный уровень, профессиональная занятость) в группах MtF и FtM.
2. Определить средние значения возраста самоидентификации в гендере для каждой исследуемой группы.
3. Провести сравнительный анализ длительности проведения ЗГТ у лиц MtF и FtM.
4. Рассмотрение особенностей сексуального опыта и брачных отношений.
5. Анализ полученных результатов с учетом литературных данных.

● **Рисунок 1.** Возраст обращения за справкой о половой переориентации

● **Figure 1.** Age of request for a sexual reorientation certificate



● **Таблица 1.** Исполнение социальной роли желаемого гендера среди транссексуальных пациентов на момент обращения

● **Table 1.** Performing the social role of the desired gender in transsexual patients at the time of referral

	Общее число n = 232 человека	MtF n = 106 человек	FtM n = 126 человек
Нет	9,5%	8,2%	10,2%
Менее года	20,4%	18,5%	22,1%
1-5 лет	60,4%	65%	56,7%
Более 5 лет	9,7%	8,3%	11%

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ карт пациентов, обратившихся с желанием коррекции пола в Научный центр персонализированной медицины (г. Москва) с 2016 по 2018 год, и которым был установлен диагноз транссексуальность (F64.0 по МКБ-10). Были проанализированы данные анамнеза жизни и демографические характеристики пациентов.

Результаты: За период с января 2016 года по август 2018 года: 232 пациента обратились в центр с желанием скорректировать свой пол, из них 106 MtF и 126 FtM.

Средний возраст обращения составил 26,6 лет (от 16 до 53 лет). Для MtF: 28,5 лет (от 17 до 53), для FtM: 24,8 года (от 16 до 47) (рис. 1).

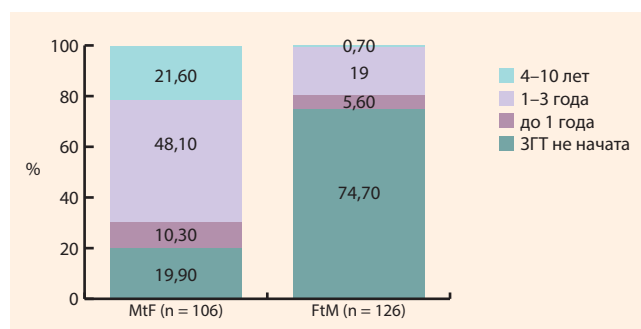
Самоидентификацию в гендере, противоположном паспортному полу, большинство пациентов отмечали с детства: в среднем с 10,2 лет. Для MtF: 10,7 лет (от 5 до 40), для FtM: 9,7 лет (от 3 до 16).

Подавляющее большинство обратившихся выросло в полной семье: у 195 человек (84,05%) было двое родителей, один родитель – у 35 человек (15,08%), двое были сиротами.

Этническая принадлежность транссексуальных лиц оказалась неоднородна: 91,4% относились к славянской национальности. Остальные 8,6% были представлены: татарами (9 человек), евреями (4 человека), греками (2 человека), таджиками (2 человека), калмыками (1 человек), узбеками (1 человек), цыганами (1 человек), негроидной расой (1 человек).

● **Рисунок 2.** Длительность заместительной гормональной терапии

● **Figure 2.** Duration of hormone replacement therapy



Большинство пациентов (90,5% человек) на момент обращения уже жили в социальной роли желаемого гендера: носили соответствующую одежду, аксессуары, причёски (табл. 1), однако это не компенсировало состояния гендерной дисфории.

Среди всех пациентов у 85 лиц MtF (80,1%) и 32 лиц FtM (25,3%) уже была начата ЗГТ гормонами противоположного пола. Длительность гормональной терапии в среднем составила 3,29 года для MtF, 2,07 года для FtM (рис. 2).

Лица, обратившиеся за справкой о смене пола, отличались разным уровнем образования (рис. 3). Превалировало высшее (97 человек) и среднее специальное (68 человек). Среди обратившихся 32 человека были студентами высших учебных заведений, 20 – учащимися средних специальных учебных заведений, трое – школьниками.

Среди MtF 11 человек прошли службу в вооруженных силах РФ.

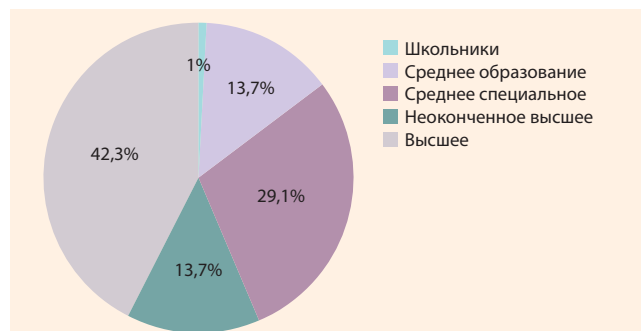
Из всей группы транссексуальных пациентов работало 214 человек (92,67%), трое не работали (1,2%), 15 человек занимались только учебой (6,4%). Области профессиональной деятельности отражены на рисунке 4.

Сексуальный опыт имели 95,6% пациентов (среди MtF: 96,6%, среди FtM: 94,5%). Первый опыт приходился в среднем на возраст 17 лет (12-23 года) как у MtF, так и у FtM. Данные относительно ориентированности сексуального опыта представлены в таблице 2.

В официальном браке состояло небольшое количество людей: 18 MtF и 3 FtM. Как гражданский брак свои

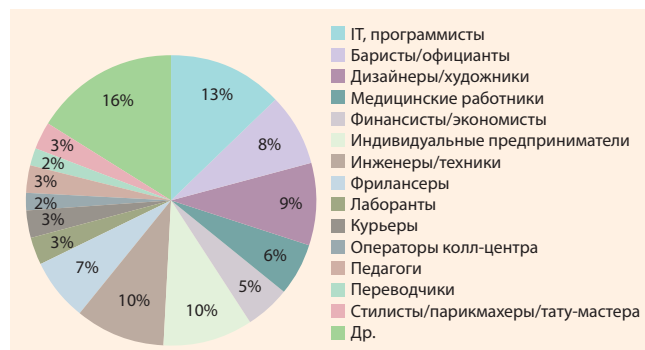
● **Рисунок 3.** Уровень образования среди лиц с транссексуальностью (n = 232)

● **Figure 3.** Education level among transgender people (n = 232)



● **Рисунок 4.** Профессиональная занятость лиц с транссексуальностью

● **Figure 4.** Professional employment of persons with transsexualty



● **Таблица 2.** Сексуальный опыт (общее число n = 232 человека)

● **Table 2.** Sexual experience (total number n = 232)

	Только с мужчинами	Только с женщинами	И с мужчинами, и с женщинами	Не имели сексуального опыта
MtF	47,8%	14,1%	34,7%	3,4%
FtM	2,7%	81,0%	10,8%	5,5%

● **Таблица 3.** Особенности брачных отношений

● **Table 3.** Peculiarities of Marital Relations

	Официальный брак	Гражданский брак	Дети
MtF	16,9%	30,18%	8,4%
FtM	2,3%	38,09%	3,78%

отношения оценивали 32 MtF и 47 FtM. Дети были у 9 человек MtF и у 3 FtM (один из которых был приемным) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Феномен транссексуализма далеко не редкость в современном обществе – во всем мире отмечается «выход из тени» гендерно-неконформных людей, а значит, увеличение их потребности в медицинской помощи. По статистике, данное явление превалирует среди представителей белой европеоидной расы, а значит, характерно и для российской действительности.

Нами была поставлена цель составить демографический портрет этих пациентов на примере людей, обратившихся в «Научный центр персонализированной медицины», поскольку на сегодняшний день нет никаких медицинских или социологических публикаций, дающих представление о популяции транссексуальных лиц в РФ.

В сравнении с данными, полученными зарубежными исследователями, в первую очередь европейскими, обращает на себя внимание практически равное количество людей FtM и MtF в нашей статистике. Поскольку мы рас-

полагаем небольшим объемом наблюдений и не производили пересчет на 100000 населения в каждой группе, наши рассуждения могут носить только предварительный характер. Допустимо предположить, что в условиях патриархального уклада российского общества мужская гендерная роль дает несколько больше социальных привилегий, и это является дополнительным фактором, стимулирующим осознание потребности в смене пола, особенно для лиц, имеющих «субпороговую» выраженность гендерной дисфории, не проявляющую себя в более комфортных условиях социального окружения. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что в странах, где социальные свободы женщин еще сильнее ограничены и полностью зависят от мужчин (исламские страны), мы видим значительный перевес лиц FtM над MtF [19].

Гендерная дисфория, как правило, возникает в детстве или раннем подростковом возрасте, поэтому транссексуальные пациенты обращаются за медицинской помощью с целью смены пола достаточно молодыми: до 30 лет в подавляющем большинстве. Данная картина коррелирует с показателями во всем мире [27].

Среди группы MtF характерен более поздний возраст обращения, при одинаковом с FtM возрасте самоидентификации себя в противоположном гендере. Это соотносится с мировой статистикой (Испания, Италия, Бразилия) [20, 28, 29]. Недавно английскими учеными была проведена работа, где исследовалась группа транссексуалов старшего возраста (50 лет и более), впервые обратившихся за назначением гормональной терапии. Из 71 человека, включенного в исследование, 60 были MtF, 3 FtM. Наличие запроса на трансфеминный переход у лиц старше 50 лет подтверждается и нашими данными [30].

Пациенты MtF не только позже обращались за помощью, но и реже, чем FtM, жили в желаемой гендерной роли до обращения в клинику, стараясь скрыть свою неконформность.

Вероятно, это объясняется более жесткими требованиями к мужчинам в патриархальной среде, а также меньшей терпимостью общества к мужскому гомосексуализму на фоне смешения понятий «гендерной идентичности» и «сексуальной ориентации» в коллективном сознании [9].

При этом лица MtF в подавляющем большинстве уже находились на ЗГТ по собственной инициативе на момент обращения. Данная картина объясняется тем, что препараты женских половых гормонов и антиандрогены (стандартная комбинация для гормональной смены пола у MtF) легко можно приобрести в любой аптеке, тогда как официально продажа инъекционных препаратов тестостерона осуществляется только по рецепту формы 148-1/у88.

Большинство обратившихся выросло с двумя родителями, таким образом, сложно говорить о влиянии неполной семьи на формирование транссексуальной гендерной идентичности.

По нашим данным, лица с транссексуализмом имели достаточно высокий уровень образования и почти все были трудоустроены. Реальную ситуацию может исказить тот факт, что исследование проводилось в клинике, куда,

как правило, не обращаются люди без достаточных финансовых возможностей.

Сфера профессиональной деятельности также была разнообразна, не отличаясь от занятости лиц сопоставимого возраста с обычной гендерной идентичностью.

Первый сексуальный опыт у транссексуальных лиц приходится на 17 лет, что в целом соответствует статистике начала половой жизни по РФ. Большинство пациентов имело гетеросексуальную ориентацию относительно своей гендерной идентификации. Хотя среди MtF отмечалась высокая равная частота сексуального опыта как с мужчинами, так и с женщинами. Процент людей, состоящих в браке, был ожидаемо ниже среди FtM: будучи чаще ориентированными на женщин, такие лица не могли официально оформить свои отношения и проживали в гражданском браке.

Демографический портрет транссексуальных лиц в России имеет свои особенности в сравнении с основной популяцией, однако можно говорить о сравнительно неплохой адаптированности этих людей в современных реалиях, несмотря на имеющиеся социальные барьеры.

В отношении данной группы людей существует значительный простор для дальнейших исследований как медицинских, так и социологических, что имеет значение для понимания проблемы и формирования адекватной системы помощи.

Выводы:

1. В нашей выборке пациентов количество обращений MtF- и FtM-пациентов равное.
2. Средний возраст обращения составляет 26,6 лет – раньше для FtM, позже для MtF.
3. Средний возраст идентификации себя в противоположном гендере 10,2 лет.
4. Большинство MtF на момент обращения уже принимают ЗГТ.
5. Транссексуальные лица до начала перехода отличались высоким уровнем образования, разнообразием профессиональной деятельности, низким процентом зарегистрированных браков, началом половой жизни, сопоставимым с общей популяцией.



Поступила/Received 25.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. ICD-10. Geneva: World Health Organization, 1992.
2. Fisk N.M. Gender dysphoria syndrome – the conceptualization that liberalizes indications for total gender reorientation and implies a broadly based multi-dimensional rehabilitative regimen. *West J Med.* May 1974; 120(5):386-91.
3. Mueller S.C., De Cuypere G., T'Sjoen G. Transgender Research in the 21st Century: A Selective Critical Review From a Neurocognitive Perspective. *Am J Psychiatry.* 2017 Dec 1;174(12): 1155-1162. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060626>.
4. Schaefer L.C., Wheeler C.C. Harry Benjamin's first ten cases (1938-1953): a clinical historical note. *Arch Sex Behav.* 1995 Feb;24(1):73-93.
5. Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association. Standards of care: the hormonal and surgical sex reassignment of gender dysphoric persons. *Arch Sex Behav.* 1985 Feb;14(1):79-90. PMID: 3977585
6. De Cuypere G., Winter S. A gender incongruence diagnosis: where to go? *The Lancet.* 2016 Sept;379:696-697. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30212-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30212-7).
7. Международные медицинские стандарты помощи трансгендерным людям. Ред. А.Ю. Бабенко, Д.Д. Исаев. 3-е изд., СПб.: ИГ «Т-Действие», 2018. 260 с. [Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. World Professional Association for Transgender Health, 2011.] (In Russ).
8. Keo-Meier S.C., Labuski C.M. The Demographics of the Transgender Population. Springer Science + Business Media. January 2013. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5512-3_16 <https://www.researchgate.net/publication/286423757>.
9. Ушкова И.В., Киреев Е.Ю. Трансгендерность в современном российском обществе. Мониторинг общественного мнения. *Экономические и социальные перемены.* 2017;2:82-96. [Ushkova I.V., Kireev E.YU. Transgendernost' v sovremennoy rossiiskom obshchestve. Monitoring obshchestvennogo mneniya. *Ekonomicheskie i social'nye peremeny.* 2017;2:82-96.] <https://doi.org/10.14515/monitoring.2014.3.03>.
10. Haas A.P., Eliason M., Mays V.M., et al. Suicide and suicide risk in lesbian, gay, bisexual, and transgender populations: review and recommendations. *J Homosex.* 2011;58(1):10-51. <https://doi.org/10.1080/00918369.2011.534038>.
11. Klassen A.F., Kaur M., Johnson N., et al. International phase I study protocol to develop a patient-reported outcome measure for adolescents and adults receiving gender-affirming treatments (the GENDER-Q). *BMJ Open.* 2018;8:e025435. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025435>.
12. Hembree W.C., Cohen-Kettenis P.T., Gooren L., et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3869-3903. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658>.
13. White Hughto J.M., Reisner S.L. A Systematic Review of the Effects of Hormone Therapy on Psychological Functioning and Quality of Life in Transgender Individuals. *Transgender Health.* 2016;1(1). Published Online: 1 Jan 2016. <https://doi.org/10.1089/trgh.2015.0008>.
14. Winter S., Settle E., Wylie K., Reisner S. et al. Synergies in health and human rights: a call to action to improve transgender health. *Lancet.* 2016 July 23;388(10042):318-321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30653-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30653-5).
15. Sanchez N.F., Sanchez J.P., Danoff A. Health care utilization, barriers to care, and hormone usage among male-to-female transgender persons in New York City. *Am J Public Health.* 2009;99(04):713-719.
16. Invisible lives: the erasure of transsexual and transgendered people. Namaste V. Chicago. University of Chicago Press, 2000.
17. Harris B.C. U.S. Census Bureau. Likely Transgender Individuals in U.S. Federal Administrative Records and the 2010 Census. CARRA Working Paper Series Working Paper #2015-03. Paper Issued: May 4, 2015.
18. Motmans J., Ponnet K., De Cuypere G. Sociodemographic Characteristics of Trans Persons in Belgium: A Secondary Data Analysis of Medical, State, and Social Data. *Arch Sex Behav.* 2015;44:1289-1299. <https://doi.org/10.1007/s10508-014-0411-2>.
19. Hedjazi A., Zarenezhad M., Hoseinzadeh A. et al. Socio-demographic Characteristics of Transsexuals Referred to the Forensic Medicine Center in Southwest of Iran. *N Am J Med Sci.* 2013 Mar;5(3): 224-227. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.109198>.
20. Lerri M.R., Mariano A.P., Romão S., et al. Clinical Characteristics in a Sample of Transsexual People. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2017 Nov;39(10). <https://doi.org/10.1055/s-0037-160413>.
21. Loza O., Beltran O., Mangadu T. A qualitative exploratory study on gender identity and the health risks and barriers to care for transgender women living in a U.S.-Mexico border city. *Int J Transgender (WPATH J).* 2017;18:104-118. <https://doi.org/10.1080/15532739.2016.1255868>.
22. Deutsch M.B. Making it count: improving estimates of the size of transgender and gender non-conforming populations. *LGBT Health.* 2016;3:181-185. <https://doi.org/10.1089/lgbt.2016.0013>.
23. Arcelus J., Bouman W.P., Van Den Noortgate W., et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry.* 2015 Sep;30(6):807-15. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.005>.
24. The GenU.S.S. Group. Best Practices for Asking Questions to Identify Transgender and Other Gender Minority Respondents on Population-Based Surveys. J.L. Herman (Ed). Los Angeles, CA: The Williams Institute. 2014. Available at <http://williamsinstitute.law.ucla.edu/wp-content/uploads/geniuss-report-sep-2014.pdf>.
25. Winter S., Diamond M., Green J., et al. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet.* 2016;388(10042):401-11; published online June 17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00683-8).
26. Duišin D., Nikolić-Balkoski G., Batić B. Socio-demographic profile of transsexual patients. *Psychiatria Danubina.* 2009;21(2):220-223.
27. Vujović S., Popović S., Sbutega-Milosević G., Djordjević M., Gooren L. Transsexualism in Serbia: a twenty-year follow-up study. *J Sex Med.* 2009;6(04):1018-1023. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.01.009>.
28. Guzmán-Parra J., Sánchez-Álvarez N., de Diego-Otero Y., et al. Sociodemographic characteristics and psychological adjustment among transsexuals in Spain. *Arch Sex Behav.* 2016;45(03):587-596. <https://doi.org/10.1007/s10508-015-0557-6>.
29. Cussino M., Crespi C., Mineccia V. et al. Sociodemographic characteristics and traumatic experiences in an Italian transgender sample. *International Journal of Transgenderism.* 2017; 18(2):215-226. Published online: 06 Jan 2017 <https://doi.org/10.1080/15532739.2016.1268082>.
30. Bouman W.P., Claes L., Marshall E., et al. Sociodemographic variables, clinical features and the role of pre-assessment cross-sex hormones in older trans people. *Journal of Sexual Medicine.* 2016;13(4):711-9.

Эндотелиальная функция в норме и при патологии

Н.А. ПИЗОВ¹, А.В. ПИЗОВ², О.А. СКАЧКОВА¹, Н.В. ПИЗОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Информация об авторах:

Пизов Александр Витальевич – к.б.н., доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пизов Николай Александрович – аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Скачкова Ольга Александровна – аспирант кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пизова Наталья Вячеславовна – д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о состоянии эндотелиальной функции в норме и при различных заболеваниях и состояниях. Описаны основные функции эндотелия в модуляции тонуса сосудов, атромбогенности и тромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии сосудистой стенки, регуляции роста сосудов. Освещены основные причины, приводящие к формированию эндотелиальной дисфункции, и механизмы, лежащие в ее основе. Приведены данные многочисленных исследований по оценке функции эндотелия при различных заболеваниях. Представлены основные методы медикаментозной и немедикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: функции эндотелия, эндотелиальная дисфункция, хронические заболевания

Для цитирования: Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019; 6: 154-159. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endothelial function in normal and pathological conditions

Nikolai A. PIZOV¹, Alexander V. PIZOV², Olga A. SKACHKOVA¹, Natalia V. PIZOVA¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 150000, Russia, Yaroslavl, 5, Revoliutsionnaya St.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinskiy»: 150000, Russia, Yaroslavl, Respublikanskaya St., 108/1

Author credentials:

Pizov Alexander Vitalievich – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Pizov Nikolai Alexandrovich – Postgraduate student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State

Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Skachkova Olga Alexandrovna – Postgraduate student of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Pizova Natalia Vyacheslavovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

ABSTRACT

The article presents the data on the state of endothelial function in the normally and in various diseases and conditions. The basic functions of endothelium in modulation of vascular tone, atrombogenicity and thrombogenicity of the vascular wall, regulation of vascular wall adhesion, regulation of vascular growth are described. The main causes leading to the formation of endothelial dysfunction and the mechanisms underlying it are highlighted. Numerous studies on the evaluation of endothelial function in various diseases are presented. The basic methods of drug and non-drug correction of endothelial dysfunction are presented.

Keywords: endothelial function, endothelial dysfunction, chronic diseases

For citing: Pizov N.A., Pizov A.V., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 154-159. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Эндотелий – однослойный пласт плоских клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также полостей сердца. До недавнего времени считалось, что главная функция эндотелия – это полировка сосудов изнутри. С 1980-х годов стало ясно, что эндотелий является не только монослоем, который служит физическим барьером между кровью и подлежащей тканью, но также действует как эндокринный орган, способный вырабатывать и выделять различные метаболически активные вещества. Поэтому термином «функция эндотелия» или «эндотелиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра вазоактивных веществ. Термин «эндотелиальная дисфункция» был придуман в середине 80-х годов после крупного прорыва, сделанного R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [1]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [2].

Под понятием «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается патологическое состояние, в основном характеризующее дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [3] и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [4]. В конце XX века, в 1998 г., R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие роли оксида азота NO как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы. Авторами было установлено, что нитроглицерин и сходные лекарства действуют как вазодилататоры в результате преобразования их, с участием эндотелия, в оксид азота NO, который оказывает основное расслабляющее действие на кровеносные сосуды. Кроме того, молекулы NO ингибируют такие ключевые звенья в развитии атеросклероза, как адгезия и агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов и миграция, а также пролиферация клеток гладких мышц. С этого времени стало ясно, что основной причиной артериальной гипертензии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является патология эндотелия [5].

Эндотелий играет важную роль в модуляции тонуса сосудов, синтезируя и высвобождая множество релаксирующих факторов, в том числе сосудорасширяющих простагландинов, NO и фактор гиперполяризации эндотелия (endothelium-dependent hyperpolarization, EDH), а также сосудосуживающих факторов [6, 7]. Оксид азота, простаглицлин и фактор гиперполяризации эндотелия являются также потенциальными ингибиторами функции тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов [8, 9]. Также эндотелиоциты синтезируют субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции

сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Эндотелий способен реагировать на механическое воздействие протекающей крови, величину давления крови в просвете сосуда и степень напряжения мышечного слоя сосуда. Клетки эндотелия чувствительны к химическим воздействиям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток крови, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов. ЭД в основном вызвана снижением производства или действия релаксирующих факторов, вызванных эндотелием, и может стать первым шагом к ССЗ [6].

В зависимости от скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой) и по преимущественному направлению выделения этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная секреция) вещества эндотелиального происхождения можно разделить на несколько групп [10–14]:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь: NO, простаглицлин.
2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции: фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена (t-PA). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия: эндотелин-1 (ЭТ-1), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), Е-селектин, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1).
4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA), либо являющиеся мембранными белками-рецепторами эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

В настоящее время синтезируемые эндотелиоцитами вещества выполняют целый ряд функций и обеспечивают атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки, регуляцию адгезии сосудистой стенки, регуляцию тонуса сосудов, регуляцию роста сосудов. В осуществлении этих функций эндотелия роль веществ, синтезируемых с участием эндотелиоцитов, не всегда однозначна и однонаправлена (*табл.*) [15]. Например, эндотелин-1 может играть роль и протромбогенного фактора, и стимулятора роста сосудов. А простаглицлин (PGI₂) и оксид азота NO – роль факторов и антитромбоза, и подавления роста и дилатации кровеносных сосудов.

В норме в ответ на различные стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [16, 17]. В настоя-

- **Таблица.** Функции эндотелиоцитов
- **Table.** Functions of endothelial cells

Факторы гемостаза и анти тромбоза	
Протромбогенные	Анти тромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания) Ангиотензин-IV Эндотелин-1	Оксид азота (NO) Тканевой активатор плазминогена (TPA) Простаглицин (PGI2)
Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин Ангиотензин-II Тромбоксан (TXA2) Простагландин H ₂	Оксид азота (NO) Эндотелин Простаглицин (PGI2) Эндотелиновый фактор деполаризации (EDHF)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO) Простаглицин (PGI2) С-натрийуретический пептид

шее время выявлено, что главной причиной ЭД считается снижение продукции эндотелиального NO [18]. Молекула NO способна стимулировать релаксацию гладкомышечных волокон [19], ингибировать агрегацию тромбоцитов [20], адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [21] и обеспечивать сохранение функции эндотелиальных клеток-предшественников [22]. Снижение уровня NO нарушает сосудистый гомеостаз, ведет к развитию гипертензии [22], появлению атеросклеротических и тромботических изменений в сосудах и связанных с этим неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23]. Установлено, что нарушение мультипотентной функции эндотелия наблюдается не только у лиц, имеющих традиционные факторы риска ССЗ. Показано, что хронические воспалительные заболевания и иммунные механизмы развития атеросклероза опосредованы рядом общих воспалительных детерминант [24, 25]. По мнению P. Bonetti и соавт. [5], эндотелиальный статус можно рассматривать как «интегральный показатель всех атерогенных и атеропротективных факторов».

В качестве основных причин, приводящих к формированию ЭД, рассматривают АГ, сахарный диабет, возраст, курение, гиперлипидемию, генетические дефекты и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия. Механизмы, лежащие в основе ЭД при АГ, могут различаться в зависимости от наличия гиперхолестеринемии. Действительно, у больных с гиперхолестеринемией было обнаружено нарушение активации метаболического пути L-аргинина [26]. Эти традиционные факторы риска ССЗ рассматриваются с позиции дисфункции эндотелия, при которой имеет место сдвиг в сторону уменьшения вазодилатации, нарастания провоспалительного состояния и

протромботических свойств эндотелия [27]. При этом ЭД носит системный характер, так как показано, что имеется положительная динамика функции эндотелия в ответ на применение статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, антиоксидантной терапии и улучшение физической активности пациентов [28–31].

В последние десятилетия проведены многочисленные исследования по оценке функции эндотелия при различных заболеваниях. Опубликовано много экспериментальных и клинических работ, посвященных роли ЭД в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ГБ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и др.) [32–34]. Причем ЭД как сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [35]. ЭД является одним из самых ранних маркеров [36] и важных патогенетических звеньев [37] атеросклероза. В настоящее время ЭД рассматривают как основной механизм формирования ГБ и ее осложнений (в том числе атеросклероза) [38, 39]. Эндотелий вовлекается в патологический процесс на наиболее ранних стадиях гипертонической болезни (ГБ) [40]. По данным Л.А. Лапшиной и соавт. [41], уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов при начальных стадиях ГБ достоверно превышает таковой у здоровых лиц. Одним из проявлений ЭД у больных ГБ является снижение эндотелиопосредованной дилатации артерий [42].

ЭТ-1 может играть важную роль в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки, что подтверждается результатами исследования больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ИМ) [43, 44]. При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в системном кровообращении существенно повышается [45], что может привести к существенному снижению коронарного кровотока [46]. Содержание ЭТ-1 в плазме крови является более достоверным показателем, чем содержание норадреналина [47]. У пациентов с острым ИМ уровень ЭТ-1 является предиктором тяжести течения заболевания [48]. Даже при неосложненном течении ИМ концентрация ЭТ-1 уже в первые сутки заболевания значительно повышается и сохраняется на этом уровне до конца острого периода [49].

На наличие ЭД у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся вследствие ГБ и ИБС, указывают ряд авторов [50, 51]. По данным Н.В. Карсанова [52], содержание ЭТ-1 у больных ИБС и мерцательной аритмией нарастает по мере прогрессирования ХСН. При сравнении уровней ЭТ-1 в плазме крови пациентов с ХСН разной этиологии наибольшие его значения были зарегистрированы в группе пациентов с ИБС + хроническое обструктивное заболевание легких, у которых отмечена положительная корреляция уровней эндотелина с давлением в легочной артерии [53].

Наличие ЭД отмечается и у лиц молодого возраста с ССЗ. Так, В.Г. Панасенко с соавт. у 137 пациентов с ишемической болезнью сердца молодого возраста выявили нарушения баланса вазодилататоров/вазоконстрикторов,

продуцируемых локально эндотелием, и показали, что у пациентов в возрасте от 32 до 40 лет наблюдалось достоверно значимое увеличение гомоцистеина. Авторами было отмечено, что выраженность дисфункции эндотелия находилась в тесной корреляции с данным показателем [54].

В другом исследовании В.В. Машин с соавт. [55] обследовали 229 больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, включая хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), преимущественно в виде дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Из них у 113 (49%) больных была диагностирована АГ, у 74 (32%) было выявлено сочетание АГ и ИБС (постинфарктный кардиосклероз и/или стабильная стенокардия напряжения) и у 42 (18%) – сочетание АГ со стенозом устья аорты (ревматического либо дегенеративного характера). Средний возраст больных составил $50,3 \pm 13,2$ года. При сочетании АГ и ИБС отмечается наиболее отчетливое снижение функционального сосудистого резерва головного мозга и эндотелиальной функции, что можно объяснить негативным взаимоусиливающим влиянием гипертонических и атеросклеротических изменений. При обследовании больных, страдающих АГ в сочетании с ИБС или приобретенными пороками сердца, следует учитывать высокую вероятность существования хронических сосудистых церебральных расстройств на фоне усугубления нарушений эндотелиальной функции и реактивности мозговых артерий.

Нарушение функции эндотелия может иметь немало важное значение также и в механизмах формирования острого ишемического повреждения головного мозга [56]. По мнению J. Vita, J. Keaney [57], повышение плазменной концентрации ЭТ-1 является маркером острого церебрального инфаркта. Также происходят изменения уровня ЭТ-1 у больных с кардиоэмболическим инсультом на фоне сопутствующей хронической недостаточности кровообращения [58].

Таким образом, в настоящее время в литературе можно найти сообщения о том, что нарушения функционального состояния эндотелия могут иметь место не только при АГ [59]; ХСН [36, 60]; ИБС [61, 62]; цереброваскулярной патологии [63], но и при очень широком круге заболеваний и состояний: бронхиальной астме и других хронических заболеваниях легких [64]; гиперхолестери-

немии на фоне атеросклероза, метаболического синдрома [65, 66]; сахарном диабете [67]; заболеваниях почек [68] и печени [69]; ревматоидных заболеваниях [70]; остеоартрозе [71]; гипоэстрогенных состояниях [72]; злоупотреблении курением [73]; в пожилом возрасте [74]. А непосредственными причинными факторами, способствующими формированию дисфункции эндотелия, в зависимости от характера основного заболевания могут выступать [75, 76]:

- гемодинамические нарушения (пристеночное напряжение сдвига, неритмичное воздействие пульсовой волны);
- хроническая гипоксия;
- свободно-радикальное повреждение;
- дислиппротеидемии;
- гипергомоцистеинемия;
- эндогенные и экзогенные интоксикации.

Методы коррекции ЭД могут быть разделены на две группы [77, 78]:

- 1) устранение агрессивных для эндотелия факторов (гиперлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности, постменопаузальных гормональных изменений у женщин, высокого артериального давления, курения, малоподвижного образа жизни, ожирения) и, таким образом, модификации и уменьшения оксидативного стресса;
- 2) нормализация синтеза эндотелиального NO.

К настоящему времени наиболее полно изучено влияние на функциональное состояние эндотелия препаратов статинов, которые хорошо себя зарекомендовали в комплексном лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний [61], профилактике церебральных инсультов [79] и осложнений сахарного диабета II типа [80]. Помимо статинов, в той или иной мере выраженный корригирующий эффект на нарушенную функцию эндотелия при комплексном лечении лиц с различными ССЗ могут оказывать препараты, тормозящие β -окисление жирных кислот [81, 82]; донатор оксида азота L-аргинин [83]; антиоксидантные витамины С и Е [84]; фолиевая кислота [85]; ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II [61]; β -адреноблокаторы [86, 87]; блокаторы рецепторов к эндотелину [88]; эмоксипин, элтацин, левокарнитин, мелатонин, препараты селена [72].



Поступила/Received 15.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Furchgott R.F. and Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373–376.
2. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlaeger H., et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14:1181–90.
3. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010;459:1005–13.
4. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch*. 2010;459: 1015–23.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23:168–75.
6. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219:22–96.
7. Shimokawa H. Williams Harvey lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities - from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014;35:3180–3193.
8. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. *Украинский терапевт. журн.* 2004;1:14–21. [Babak O.Y., Shaposhnikova Y.N., Nemtsova V.D. Arterial hypertension and coronary heart disease - endothelial dysfunction: the current state of the issue. *Ukrainian therapeutical journal [Ukrainskij terapevt. zhurn.]*. 2004;1:14–21]. (In Russ.)
9. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005;12:62–67. [Markov H.M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Cardiology [Kardiologija]*. 2005;12:62–67]. (In Russ.)
10. Rizvi A.A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. *Am. J. Med. Sci.* 2009;338(4):310–318.

11. Vanhoute P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ. J.* 2009;73(4):595-601.
12. Versari D., Daghini E., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):S314-S321.
13. Versari D., Daghini E., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 2009;157(4):527-536.
14. Каштанова Е.В. Патогенетически значимые биомаркеры коронарного атеросклероза и его осложнений. Дисс. докт. биол. наук. Новосибирск. 2016, 197 с. [Kashtanova E.V. Pathogenetically significant biomarkers of coronary atherosclerosis and its complications. Diss. Of Dr. of Sci. (Bio). Novosibirsk. 2016, 197 p.] (In Russ.)
15. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(6):733-742. [Shabrov A.V., Apresyan A.G., Dobkes A.L., Ermolov S.V., Ermolova T.V., Manasyan S.G., Serdyukov S.V. Modern methods of evaluation of endothelial dysfunction and possibilities of their application in practical medicine. *Rational pharmacotherapy in cardiology [Racional'naja farmakoterapija v kardiologii].* 2016;12(6):733-742.] (In Russ.)
16. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997;20:3-10.
17. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546-9.
18. Марчук В.Л., Соботюк Н.В., Боханцев С.В. Ревматические заболевания и эндотелиальная функция. *Вопросы современной педиатрии.* 2018;17(2):126-132. [Marchuk V.L., Sobotyuk N.V., Bochanstev S.V. Rheumatic diseases and endothelial function. *Issues of modern pediatrics [Voprosy sovremennoj pediatrii].* 2018;17(2):126-132.] (In Russ.)
19. Feletou M., Kohler R., Vanhoute P.M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. *Ann Med.* 2012;44(7):694-716.
20. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res.* 2001;88(8):756-762.
21. Hossain M., Qadri S.M., Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature. *J. Inflamm (Lond).* 2012;9(1):28.
22. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C., et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med.* 2003;9(11):1370-1376.
23. Walsh T., Donnelly T., Lyons D. Impaired endothelial nitric oxide bioavailability: a common link between aging, hypertension, and atherogenesis? *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):140-145.
24. Stevens R.J., Douglas K.M., Saratzis A.N., Kitas G.D. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med.* 2005;7(7):1-24.
25. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(1):11-22.
26. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M. et al. Role of endothelium - derived nitric oxide in the abnormal endothelium - dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993;87:1468-1474.
27. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-1069.
28. Treasure C.B., Klein J.L., Weintraub W.S., et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1995;332(8):481-487.
29. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation.* 1996;94(3):258-265.
30. Ting H.H., Timimi F.K., Haley E.A., et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation.* 1997;95(12):2617-2622.
31. Hambrecht R., Wolf A., Gielen S., et al. Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454-460.
32. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109:1127-1133.
33. Соболева Г.Н., Порожа А.Н., Шумилина М.В., Бузиашвили Ю.И., Карпов Ю.А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения. *PMЖ.* 2001;9(18):754-758. [Soboleva G.N., Rogoza A.N., Shumilina M.V., Buziashvili Y.I., Karpov Y.A. Endothelial dysfunction in arterial hypertension: vasoprotective effects of new generation β-blockers. *RMJ [RMZh].* 2001;9(18):754-758.] (In Russ.)
34. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы. *Внутренняя медицина.* 2008;2(8):36-41. [Biletsky S.V. Endothelial dysfunction and cardiovascular pathology. *Internal medicine [Vnutren-nijaja medicina].* 2008;2(8):36-41.] (In Russ.)
35. Новикова Н.А. Дисфункция эндотелия - новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Врач.* 2005;8:51-53. [Novikova N.A. Endothelial dysfunction - a new target of medical influence in cardiovascular diseases. *Doctor [Vrach].* 2005;8:51-53.]
36. Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;111:310-314.
37. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999;31:23-37.
38. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения. *Укр. мед. часопис.* 2000;4:23-33. [Vizir V.A., Berezin A.E. Role of endothelial dysfunction in the formation and progression of arterial hypertension. Prognostic significance and treatment perspectives. *Ukr. med. journal [Ukr. med. chasopis].* 2000;4:23-33.] (In Russ.)
39. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии - фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005;6:98-101. [Namakanov B.A., Rasulov M.M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension is a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular therapy and prophylaxis [Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika].* 2005;6:98-101.] (In Russ.)
40. Поливода С.Н., Колесник Ю.М., Черепок А.А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство. К.: Четверта хвиля, 2005. 800 с. [Polyvoda S.N., Kolesnik Yu.M., Cherepok A.A. Target-organ damage in hypertension: Practical guide. C.: Fourth wave, 2005. 800 p.] (In Russ.)
41. Лапшина Л.А., Молодан В.И., Шевченко О.С., Немцова В.Д. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции. *Укр. терапевт. журн.* 2001;3(4):39-42. [Lapshina L.A., Molodan V.I., Shevchenko O.S., Nemtsova V.D. Endothelial dysfunction at the initial stages of arterial hypertension and methods of its non-medicamentous correction. *Ukr. therapeutic journal [Ukr. terapevt. zhurn].* 2001;3(4):39-42.] (In Russ.)
42. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Влияние амлодипина на функцию эндотелия у больных с гипертонической болезнью: клинические эффекты и патофизиологические механизмы. *Укр. кардиол. журн.* 2007;4:46-49. [Polyvoda S.N., Cherepok A.A., Sychev R.A. Influence of amlodipine on endothelial function in patients with hypertension: clinical effects and pathophysiological mechanisms. *Ukr. cardiol. journal [Ukr. kardiol. zhurn].* 2007;4:46-49.] (In Russ.)
43. Лутай М.И., Слободский В.А., Гавриленко Т.И. та ін. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження. *Укр. мед. часопис.* 2004;4(42):105-108. [Lutai M.I., Slobodsky V.A., Gavrilenco T.I. etc. Concentration of endothelin-1 in blood plasma correlates with the severity of clinical manifestations of stable angina pectoris. *Ukr. med. journal [Ukr. med. chasopis].* 2004; 4 (42): 105-108.] (In Russ.)
44. Tomoda H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure. *Am. Heart. J.* 1993;125:667-672.
45. Khare A., Shetty S., Ghosh K. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005;18:375-380.
46. Levin E.R. Endothelins. *New Engl. J. Med.* 1995;10(6):356-363.
47. Hang G., Koenig W., Hoeher M. et al. Direct enzyme immunometric measurement of plasma big endothelin-1 concentrations and correlations with indicators of left ventricular function. *Clin. Chem.* 1998;44:239-243.
48. Алмазов В.А., Беркович О.А., Сытнікова М.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте. *Кардиология.* 2001;41(5):26-29. [Almazov V.A., Berkovich O.A., Sytnikova M.Yu. et al. Endothelial dysfunction in patients with the debut of coronary heart disease at different ages. *Kardiologiya [Kardiologija].* 2001;41(5):26-29.] (In Russ.)
49. Nystrom T., Nygren A., Sjöholm A. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction. *Clin. Science.* 2005;12:121-128.
50. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболитического ряда милдронатом. *Рос. кардиол. журн.* 2005;4:68-71. [Geychenko V.P., Kuryata A.V., Muzhchil O.V. Endothelial dysfunction in heart failure with preserved systolic function and its correction with the preparation of metabolic series of meldonate. *Ros. cardiol. journal [Ros. kardiol. zhurn].* 2005;4:68-71.] (In Russ.)
51. Россосанская С.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической сердечной недостаточностью и ее изменения на фоне терапии различными β-адреноблокаторами. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2004;3(4):11-16. [Rossoshanskaya S.I. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure and its changes on the background of therapy with different β-adrenoblockers. *Regional circulation and microcirculation [Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkuljacija].* 2004;3(4):11-16.] (In Russ.)

52. Карсанов Н.В. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее. *Рос. кардиол. журн.* 2003;4(42):28–31. [Karsanov N.V. Endothelial dysfunction, redox potential of energy supply system and aldosterone synthesis in chronic heart failure with and without atrial fibrillation. *Rus. cardiol. jourн. [Ros. kardiол. zhurn.]* 2003;4(42):28–31.] (In Russ.)
53. Прибылов С.А. Легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и их коррекция лизиноприлом у больных с сердечной недостаточностью при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология.* 2006;46(9):36–40. [Pribylov S.A. Pulmonary hypertension, endothelial dysfunction and their correction with lisinopril in patients with heart failure combined with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology [Kardiologija]*. 2006;46(9):36–40.] (In Russ.)
54. Панасенко В.Г., МIRONENKO С.П., Караськов А.М., Пустоветова М.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции в динамике ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. Электронное периодическое издание. *Медицина и образование в Сибири.* 2011;6. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=543. [Panashenko V.G., Mironenko S.P., Karasikov A.M., Pustovetova M.G. Markers of endothelial dysfunction in dynamics of ischemic heart disease in young people. Electronic periodical. *Medicine and education in Siberia [Medicina i obrazovanie v Sibiri]*. 2011;6. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=543.] (In Russ.)
55. Машин В.В., Фонакин А.В., Машин В.В., Васицкий Н.Р., Асадуллаева М.М., Атаян А.С. Церебральная гемодинамика и состояние эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертензией и кардиальной патологией. *Артериальная гипертензия.* 2009;15(4):419–423. [Mashin V.V., Fonyakin A.V., Mashin V.V., Vasitsky N.R., Asadullayeva M.M., Atayan A.S. Cerebral hemodynamics and endothelial function in patients with arterial hypertension and cardiac pathology. *Arterial hypertension [Arterial'naja gipertenzija]*. 2009;15(4):419–423.] (In Russ.)
56. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. 2006; 32 с. [Domashenko M.A. Endothelial dysfunction in acute ischemic stroke period. extended abstract of Cand. Sci. Dissertation. 2006; 32 p.] (In Russ.)
57. Vita J., Keaney J. Endothelial dysfunction: a barometer for cardiovascular risk. *Circulation.* 2002;106:640–643.
58. Дубенко О.Е., Жмуро А.И., Лозик Т.И. Уровень эндотелина у больных кардиоэмболическим инсультом с хронической недостаточностью кровообращения. Республиканская научно-практическая конференция «Новые в патогенезе, диагностике и лечении хронической недостаточности кровообращения». Харьков. *Український терапевтичний журнал.* 1999;1(1):52–53. [Dubenko O.E., Zhmuro A.I., Lozyk T.I. Endothelin level in patients with cardioembolic stroke with chronic circulatory insufficiency. Republican Scientific and Practical Conference «New in the pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic blood circulation insufficiency». Kharkiv. *Ukrainian Therapeutic Journal. [Ukrains'kij terapevtichnij zhurnal]*. 1999; 1 (1): 52–53.] (In Russ.)
59. Schmieder R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? *J. Hypertens.* 2006;24(2):31–5.
60. Giannattasio C., Achilli F., Grappiolo A. et al. Radial artery flow-mediated dilatation in heart failure patients: effects of pharmacological and nonpharmacological treatment. *Hypertension.* 2001;38:1451–5.
61. Галенко А.С. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее фармакологической коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005. [Galenko A.S. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and possibility of its pharmacological correction: Dis. ... Cand. medical sciences. St. Petersburg; 2005.] (In Russ.)
62. Kawano H., Ogawa H. Endothelial function and coronary spastic angina. *Intern. Med.* 2005;44(2):91–9.
63. Волошин П.В., Малахов В.А., Загородная А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции. *Международный неврологический журнал.* 2007;2(12):15–20. [Voloshin P.V., Malakhov V.A., Zavgorodnaya A.N. Endothelial dysfunction in patients with cerebral ischemic stroke: sex, age, severity of the disease, new possibilities of medical correction. *International neurological journal [Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal]*. 2007;2(12):15–20.] (In Russ.)
64. Маркова М.А., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? *Пульмонология.* 2011; 6: 73–79. [Markova M.A., Chuchalin A.G., Avdeev S.N. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what is first? *Pulmonology [Pul'monologija]*. 2011; 6: 73–79.] (In Russ.)
65. Мазуров В.И., Якушева В.А. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме. *Эфферентная терапия.* 2006;12(3):19–24. [Mazurov V.I., Yakusheva V.A. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Efferent therapy [Efferentnaja terapija]*. 2006;12(3):19–24.] (In Russ.)
66. Patti G., Melfi R., Di Sciascio G. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences. *Recenti Prog. Med.* 2005;96(10):499–507.
67. Tibirica E., Rodrigues E., Cobas R.A., Gomes M.B. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. *Microvascular Research.* 2007;73(Issue 2):107–12.
68. Migliacci R., Falcinelli F., Imperiali P. Endothelial dysfunction in patients with kidney failure and vascular risk factors: acute effects of hemodialysis. *Ital. Heart. J.* 2004;5(5):371–7.
69. Булатова И.А., Шехотова А.П., Третьякова Ю.И. Дисфункция эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. *Казанский медицинский журнал.* 2009;90(1):46–8. [Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Tret'yakova Y.I. Endothelial dysfunction in chronic diffuse liver diseases. *Kazan Medical Journal [Kazanskij medicinskij zhurnal]*. 2009;90(1):46–8.] (In Russ.)
70. Хусаинова Д.К. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматоидным артритом. *Казанский медицинский журнал.* 2005;86(1):42–6. [Khusainova D.K. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Kazan Medical Journal [Kazanskij medicinskij zhurnal]*. 2005;86(1):42–6.] (In Russ.)
71. Цвингер С.М., Говорин А.В., Алексеенко Е.О. Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2009;3:9–11. [Zwinger S.M., Govorin A.V., Alekseyenko E.O. Endothelial dysfunction markers in osteoarthritis. *Far Eastern medical journal [Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal]*. 2009;3:9–11.] (In Russ.)
72. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? *РМЖ.* 2001;9(9):27–31. [Karpov Y.A., Soboleva G.N. Correction of impaired vascular endothelium function in women during menopause: which drug is better? *RMJ [RMZh]*. 2001;9(9):27–31.] (In Russ.)
73. Neunteufl T., Heher S., Kostner K. et al. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(2):251–6.
74. Вишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст. *Врачебная практика.* 2003;4:5–10. [Vishnevskaya V.Yu. Endothelial dysfunction and age. *Medical practice [Vrachebnaya praktika]*. 2003;4:5–10.] (In Russ.)
75. Feletou M., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;21:377–85.
76. Landmesser U., Harrison D.G., Drexler H. Oxidant stress – a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006;62(Suppl. 13):13–9.
77. Mudau M., Genis A., Lochner D.J., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012;23(4):222–231.
78. Chhabra N. Endothelial dysfunction – a predictor of atherosclerosis. *Internet J. Med. Update.* 2009;4(1):33–41.
79. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in anglo-scandinavian cardiac outcomes trial. Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2003;361:1149–58.
80. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685–96.
81. Заславская Р.М., Лилица Г.В., Щербань Э.Ф. и др. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. М.: Медпрактика-М, 2010. [Zaslavskaya R.M., Lilita G.V., Shcherban' E.F., etc. Effectiveness of metabolic therapy for elderly patients with coronary heart disease. Moscow: Medpraktika-M, 2010.] (In Russ.)
82. Koryagina N.A. Effects of mildronate in the complex antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation and ventricular arrhythmia in patients with ischemic heart disease. Ph.D. Thesis in Medical Sciences. Perm; 2007 (In Russ.).
83. Pretnar-Oblak J., Zaletel M., Zvan B. et al. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarction. *Cerebrovasc. Dis.* 2006;21(3):180–6.
84. Rodriguez J.A., Grau A., Eguino A. et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis.* 2002;165(1):33–40.
85. Clarke R., Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplementation. *Sem. Thromb. Haemost.* 2000;26(3):341–8.
86. Усманов Р.И., Нуритдинова Н.Б., Зуева Е.Б. Дисфункция эндотелия и ремоделирование левого желудочка при сердечной недостаточности и их коррекция небивололом. *Российский кардиологический журнал.* 2002;2:38–41. [Usmanov R.I., Nuritdinova N.B., Zueva E.B. Endothelial dysfunction and remodeling of the left ventricle in heart failure and their correction by nebivolol. *Russian Cardiology Journal [Rossijskij kardiologicheskij zhurnal]*. 2002;2:38–41.] (In Russ.)
87. Matsuda Y., Akita H., Terashima M. et al. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2000;140(5):753–9.
88. Bohm F., Beltran E. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition. *J. Intern. Med.* 2005;257(3):263–71.

Ассоциация генетических, биохимических и функциональных маркеров состояния сосудистого эндотелия

ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Е.А. ПОЛУНИНА, Л.П. ВОРОНИНА, Б.И. КАНТЕМИРОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Информация об авторах:

Полунина Екатерина Андреевна – к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(8512) 52-41-43; e-mail: gilti2@yandex.ru

Воронина Людмила Петровна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(8512) 52-41-43; e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Кантемирова Бэла Исмаиловна – д.м.н., директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования стало изучить и проанализировать генетические (полиморфизм 4a/4b гена NOS3), биохимические (эндотелин-1) и функциональные (коэффициент эндотелиальной функции) маркеры состояния сосудистого эндотелия у пациентов (n = 65) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с промежуточной фракцией выброса (40%–49%) в зависимости от стадии заболевания и выявить наличие ассоциаций между анализируемыми маркерами. В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые добровольцы (n = 65). Выявлено уменьшение значения коэффициента эндотелиальной функции и повышение продукции эндотелина-1 у всех групп пациентов по сравнению с соматически здоровыми добровольцами. Выраженность данных изменений была больше в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания. При анализе носительства полиморфизма 4a/4b гена NOS3 у пациентов с ХСН установлено статистически значимое преобладание количества пациентов с более тяжелой стадией заболевания среди носителей полиморфизма 4a/4b. Также у носителей полиморфизма 4a/4b было зарегистрировано статистически значимое более низкое значение коэффициента эндотелиальной функции и более высокий уровень эндотелина-1 по сравнению с носителями полиморфизма 4b/4b. Таким образом, носительство полиморфизма 4a/4b характеризуется более глубоким поражением сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса и развитием более тяжелых стадий заболевания. Полученные данные могут быть использованы в аспекте персонализированной медицины.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сосудистый эндотелий, носительство полиморфизма 4a/4b гена NOS3, коэффициент эндотелиальной функции, эндотелин-1

Для цитирования: Полунина Е.А., Воронина Л.П., Кантемирова Б.И. Ассоциация генетических, биохимических и функциональных маркеров состояния сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. *Медицинский совет*. 2019; 6: 160-163. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-160-163>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of genetic, biochemical and functional markers of the condition of the vascular endothelium

IN CHRONIC HEART FAILURE WITH MID-RANGE EJECTION FRACTION

Ekaterina A. POLUNINA, Lyudmila P. VORONINA, Bela I. KANTEMIROVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 414000, Russia, Astrakhan, 121 Bakinskaya St.

Author credentials:

Polunina Ekaterina Andreyevna – Cand. Sci. (Med.), Senior Associate Professor at the Department of internal diseases of pediatric faculty, Astrakhan State Medical University; tel: +7(8512) 52-41-43; e-mail: gilti2@yandex.ru

Voronina Lyudmila Petrovna – Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of internal diseases of pediatric faculty, Astrakhan State Medical University; tel: +7(8512) 52-41-43; e-mail: voroninaluda74@mail.ru

Kantemirova Bela Ismailovna – Dr. Sci. (Med.), Director of the Research Institute of regional infectious pathology, Astrakhan State Medical University; tel: +7(8512) 38-50-66; e-mail: agmanauka@mail.ru

The aim of this study was to analyse genetic (polymorphism 4a/4b gene NOS3), biochemical (endothelin-1) and functional (endothelial function coefficient) markers of a condition of vascular endothelium in patients (n = 65) with chronic heart failure (CHF) with mid-range ejection fraction (40–49%), depending of the stage of the disease and identify the presence of associations between the analyzed markers. Somatically healthy people (n = 65) were examined as a control group. A decrease in the value of the endothelial function coefficient and an increase in the production of endothelin-1 in all groups of patients compared with somatically healthy people were revealed. The severity of these changes was greater in groups of patients with more severe stage of the disease. The analysis of polymorphism 4a/4b gene NOS3 in patients with CHF revealed a statistically significant predominance of the number of patients with a more severe stage of the disease among of patients with polymorphism 4a/4b. Patients with polymorphism 4a/4b had a statistically significant lower value of the endothelial function coefficient and a higher level of endothelin-1 compared patients with polymorphism 4b/4b. Thus, polymorphism 4a/4b is characterized by a deeper lesion of the vascular endothelium in patients with CHF with mid-range ejection fraction and the development of more severe stages of the disease. The obtained data can be used in the aspect of personalized medicine.

Keywords: chronic heart failure, vascular endothelium, polymorphism 4a/4b gene NOS3 endothelial function coefficient, endothelin-1

For citing: Polunina E.A., Voronina L.P., Kantemirova B.I. Association of genetic, biochemical and functional markers of the condition of the vascular endothelium in chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Meditinsky Sovet*. 2019; 6: 160-163. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-160-163>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

На изучение хронической сердечной недостаточности (ХСН) как ведущей проблемы современной кардиологии направлено внимание большого числа ученых и клиницистов [1, 2]. Но несмотря на достигнутые успехи, ХСН до сих пор сохраняет за собой лидирующие позиции по показателям инвалидизации и смертности среди населения. Одной из главных задач для решения данной проблемы является изучение и разработка методов ранней диагностики, что значительно может улучшить прогноз для пациентов с ХСН [3, 4].

Многочисленными исследованиями доказано, что самые ранние изменения при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе являющихся этиологической основой ХСН [5–7], происходят в состоянии сосудистого эндотелия [8]. В первую очередь затрагивается продукция оксида азота (NO), который принимает участие в большом количестве патофизиологических процессов в сосудистом русле. Одним из маркеров, связанных с изменением продукции NO, является ген эндотелиальной синтазы оксида азота 3-го типа (NOS3) [9, 10]. Также происходят изменения секреции и ряда других веществ, отвечающих за поддержание нормального функционирования сосудистого эндотелия [11, 12]. При этом главной проблемой изучения состояния сосудистого эндотелия является отсутствие универсального метода и стандартов проведения исследований. На наш взгляд, именно комплексный подход способствует формированию наиболее полной «картины» развившихся нарушений.

В свете выхода новых клинических рекомендаций по ХСН (от 2017 г.), стали выделять в отдельную группу пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка [13, 14]. Работ по комплексному изучению состояния сосудистого эндотелия у данной группы пациентов не представлено в современной литературе, на наш взгляд,

проведение таких исследований может способствовать накоплению новых знаний и является актуальным.

Цель исследования: изучить и проанализировать генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания и выявить наличие ассоциаций между анализируемыми маркерами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 65 пациентов с верифицированным диагнозом ХСН с промежуточной фракцией выброса (ФВ, от 40–49%) и 60 соматически здоровых добровольцев в качестве группы контроля, проживающих в г. Астрахань и Астраханской области (без родственных связей), которые были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами. Пациентами и соматически здоровыми добровольцами было подписано информированное согласие на обследование. Клиническое исследование было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (2012). Диагноз ХСН выставлялся на основании клинических рекомендаций от 2017 г. [15].

Среди пациентов с ХСН были лица мужского пола – 31 человек (47,7%), женского пола – 34 человека (52,3%). Медиана среднего возраста пациентов составила 52 [48; 60] года, медиана длительности симптомов ХСН – 8 [2; 10] лет, медиана теста 6-минутной ходьбы 282, медиана баллов шкалы оценки клинического состояния больного (ШОКС) – 7 [2; 16]. Все пациенты с ХСН (n = 65) были разделены на группы в зависимости от стадии заболевания: I стадия – 31 (47,7%); IIa стадия – 21 (32,3%); IIb и III стадии – 13 (20%).

В исследование не включали пациентов, возраст которых составлял более 60 лет, индекс массы тела более 30 кг/м² и

● **Таблица 1.** Распределение пациентов по стадиям заболевания в зависимости от носительства генотипа NOS3 (VNTR polymorphism (4a/4b))

● **Table 1.** Distribution of patients by stages of the disease depending on the NOS3 genotype carriage (VNTR polymorphism (4a/4b))

Стадия заболевания	Пациенты с промежуточной ФВ (n = 65)	
	4b/4b (n = 31)	4a/4b (n = 34)
I стадия	26 чел. (84%)	5 чел. (16%) $\chi^2 = 8,62$; df = 1; $p_1 = 0,003$
IIA стадия	3 чел. (14%) χ^2 с погр. Йетса = 6,68; df = 1; $p_2 = 0,009$	18 чел. (86%) χ^2 с погр. Йетса = 6,13; df = 1; $p_1 = 0,013$ $\chi^2 = 6,31$; df = 1; $p_2 = 0,012$
IIБ и III стадии	2 чел. (15%) $\chi^2 = 3,94$; df = 1; $p_2 = 0,047$ χ^2 с погр. Йетса = 0,52; df = 1; $p_3 = 0,47$	11 чел. (85%) χ^2 с погр. Йетса = 3,05; df = 1; $p_1 = 0,081$ $\chi^2 = 5,94$; df = 1; $p_2 = 0,015$ $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_3 = 0,098$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с пациентами – носителями генотипа 4b/4b соответствующей стадии; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами с I стадией заболевания с носителями того же генотипа; p_3 – уровень статистической значимости различий с пациентами со IIA стадией заболевания с носителями того же генотипа.

пациентов с перенесенным в течение последних 6 месяцев инфарктом миокарда.

Всем обследуемым определяли уровень эндотелина-1 в образцах плазмы с помощью иммуноферментного набора эндотелина (1–21) (каталожный номер 442-0052 «Bio-medica», Германия); производился забор генетического материала с последующим типированием генотипов NOS3 (VNTR polymorphism (4a/4b)); проводилась ионофоретическая проба на аппарате «ЛАКК-02» (фирмы ООО НПП «ЛАЗМА») с вычислением значения коэффициента эндотелиальной функции (КЭФ) по ранее предложенной методике (патент на изобретение RUS2436091 от 11.06.2010).

Полученные данные обрабатывались в программе STATISTICA 11.0, (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерпроцентильных размахов [5%; 95%]. Уровень статистической значимости был обозначен как $p < 0,05$. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). При сравнении качественных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены результаты анализа распределения пациентов с промежуточной ФВ в зависимости от носительства генотипа и стадии заболевания.

Из представленных данных видно, что среди обследуемых нами пациентов с промежуточной ФВ среди пациентов с более тяжелыми стадиями заболевания количество пациентов – носителей генотипа 4a/4b преобладало над пациентами – носителями генотипа 4b/4b. Среди пациентов с I стадией заболевания, наоборот, преобладало количество пациентов – носителей генотипа 4b/4b над пациентами – носителями генотипа 4a/4b. По данным

литературы, установлена взаимосвязь носительства изучаемого полиморфизма с развитием дисфункции эндотелия и изменением уровня оксида азота, а также наличие ассоциации данного полиморфизма с развитием и прогрессированием ХСН и ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, исходом которых является ХСН.

Для выявления наличия ассоциации маркеров состояния сосудистого эндотелия далее мы проанализировали значение КЭФ и уровень эндотелина-1 в зависимости от стадии заболевания и от носительства изучаемого полиморфизма гена NOS3.

Проведенный анализ значения КЭФ свидетельствует о нарушении у всех пациентов с промежуточной ФВ со стороны вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия вне зависимости от стадии заболевания (значение КЭФ – менее 1,0 ед.) (рис. 1).

У пациентов с более тяжелой стадией заболевания значение КЭФ было статистически значимо меньше в сравнении с пациентами с более легкой стадией заболевания. То есть у пациентов с более тяжелой стадией заболевания выраженность нарушений вазорегулирующей функции эндотелия носит более глубокий характер, чем у пациентов с более легкой стадией заболевания, что подтверждалось наличием корреляции между стадией заболевания и значением КЭФ: $r = -0,59$, при $p < 0,001$.

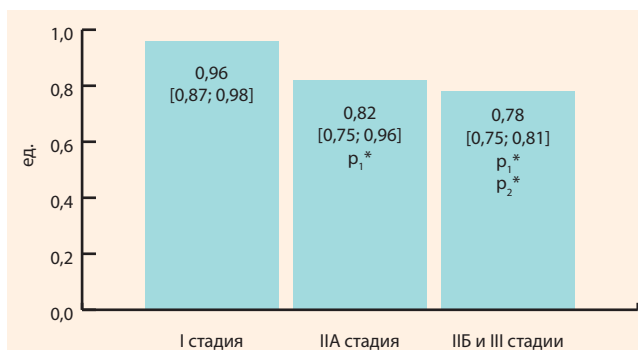
Значение уровня эндотелина-1 у всех пациентов было статистически значимо больше, чем у соматически здоровых добровольцев (рис. 2).

При этом у пациентов с более тяжелой стадией заболевания уровень эндотелина-1 был статистически значимо выше в сравнении с пациентами с более легкой стадией заболевания, что подтверждалось наличием корреляции между стадией заболевания и уровнем эндотелина-1: $r = 0,56$, при $p < 0,001$. Повышение выработки данного пептида способствует усугублению нарушений функционального состояния эндотелия за счет мощного вазоконстрикторного действия эндотелина-1 [16].

Полученные данные свидетельствуют о наличии изменений как в значении КЭФ, так и в значении уровня эндотелина-1 у пациентов с промежуточной ФВ. Исходя из этих данных, мы провели анализ значения КЭФ и

● **Рисунок 1.** Значение КЭФ

● **Figure 1.** Meaning of CEF



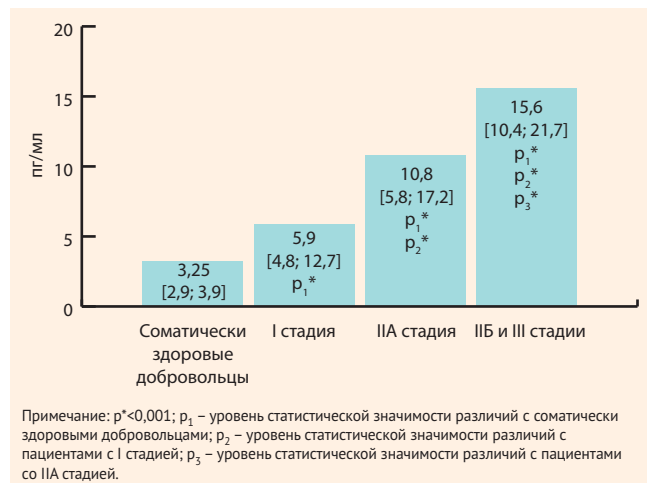
Примечание: $p^* < 0,001$; p_1 – уровень статистической значимости различий с пациентами с I стадией; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами со IIA стадией.

уровня эндотелина-1 в зависимости от носительства генотипа NOS3 (VNTR polymorphism (4a/4b)), полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у пациентов – носителей генотипа 4a/4b значение КЭФ было статистически значимо меньше, а значение уровня эндотелина-1 было статистически значимо больше, чем у пациентов – носителей генотипа 4b/4b.

● Рисунок 2. Значение уровня эндотелина-1

● Figure 2. Value of endotheline-1 level



● Таблица 2. Значение КЭФ и уровня эндотелина-1 в зависимости от носительства генотипа NOS3 (VNTR polymorphism (4a/4b))

● Table 2. Value of CEF and endotheline-1 level depending on NOS3 genotype carriage (VNTR polymorphism (4a/4b))

Показатель	4b/4b (n = 31)	4a/4b (n = 34)	P_{1-2}
	1	2	
Значение КЭФ, ед.	0,95 [0,82; 0,97]	0,79 [0,71; 0,93]	P_{1-2}^*
Эндотелин-1, пг/мл	5,4 [3,9; 12,3]	11,2 [6,3; 20,6]	P_{1-2}^*

Примечание: $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов при ХСН с промежуточной фракцией выброса, носителей генотипа 4a/4b гена NOS3, в отличие от носителей генотипа 4b/4b, наблюдаются более выраженные изменения в состоянии сосудистого эндотелия, характеризующиеся нарушением вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия с повышенной выработкой эндотелина-1, что способствует более быстрому развитию и прогрессированию ХСН, что подтверждает установленный факт, что среди носителей генотипа 4b/4b статистически значимо преобладает количество пациентов с более тяжелой стадией заболевания. Полученные данные могут быть использованы в аспекте персонализированной медицины.

Поступила/Received 28.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;9(1):78-82. [Shvarts Y.G., Akimova N.S., Martynovich T.V. Analysis of changes in white matter of brain and cognitive disturbances in patients with chronic heart failure and ischemic heart disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;9(1):78-82.] (In Russ.)
- Душина А.Г., Либис Р.А. Сравнительная оценка эффективности комбинаций антагониста кальция с блокаторами ренин-ангиотензин альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):6-14. [Dushina A.G., Libis R.A. Efficiency of combinations of calcium antagonist with renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Arterial Hypertension*. 2013;9(1):78-82.] (In Russ.)
- Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94-101. [Koreva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94-101.] (In Russ.)
- DuBrock H.M., AbouEzzeddine O.F., Redfield M.M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201836.
- Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;2(131):19-21. [Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S. The natriuretic peptide of type C and severity of endothelial dysfunction at bronchial asthma with arterial hypertension. *Kuban Medical Science Bulletin [Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik]*. 2012;2(131):19-21.] (In Russ.)
- Bajaj N.S., Osborne M.T., Gupta A., Tavakkoli A., Bravo P.E., Vita T., Bibbo C.F. et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):707-717.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2018;4(156):7-13. [Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2018;4(156):7-13.] (In Russ.)
- Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014;13(4):4-11. [Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regional Haemodynamics and Microcirculation*. 2014;13(4):4-11.] (In Russ.)
- Уклитая Т.А., Гусейнов Г.Т., Полунина О.С., Галимзянов Х.М. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2012;4:53-58. [Uklistaya T.A., Guseinov G.T., Polunina O.S., Galimzyanov H.M. The influence of catalase gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2012, (4): 53-58.] (In Russ.)
- Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;102(3):29-31. [Voronina L.P. Genetic, biochemical and functional markers of condition of vasoregulating function of endothelium. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;102(3):29-31.] (In Russ.)
- Persic V., Bastiancic A.L., Rosovic I., Rajkovic D., Samsa D.T., Bastiancic L., Miskulin R. et al. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. *Med Hypotheses*. 2018;115:72-76. (In Russ.)
- Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Функциональные, генетические и биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия при гипертонической болезни. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(3):40-43. [Akhmineeva A.H., Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanova I.V. The functional, genetic and biochemical markers of the state of the vascular endothelium in hypertensive disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(3):40-43.] (In Russ.)
- Rickenbacher P. Heart failure with «mid-range» ejection fraction: a new clinical entity? *Ther Umsch*. 2018;75(3):170-173.
- Lopatin Y. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. *Card Fail Rev*. 2018;4(1):9-13.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Артюнов Г.П., Беграбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18(1): 3-40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A. and dr. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017, 18(1): 3-40.] (In Russ.)
- Дороднева Е.Ф., Искакова Д.Н., Ефанов А.Ю. Роль эндотелина-1 в развитии кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013;14(73):172-176. [Dorodnina E.F., Isakova D.N., Efanov A.Y. Role of endothelin-1 in the development of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Medical science and education of the Urals*. 2013;14(73):172-176.] (In Russ.)

Новый подход к разработке методов

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЭКСПЕРТНОГО АНАЛИЗА ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ

А.В. СОЛОМЕННИКОВ¹, А.И. ТЮКАВИН², Н.А. АРСЕНИЕВ²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Информация об авторах:

Соломенников Александр Васильевич – д.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории системного кровообращения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Solomen33@mail.ru

Тюкавин Александр Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Арсениев Николай Анатольевич – к.б.н., доцент кафедры физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ars_nik@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представленная работа посвящена разработке новых подходов к индивидуальному экспертному анализу получаемых значений лабораторных данных. Дано описание последовательности проводимых этапов математических преобразований, создание «панели» нейронной сети, формирование матричных таблиц. Ссылаясь на свои более ранние публикации, авторы утверждают, что структурные изменения в «панелях» соотношений показателей, образованных рядами «опорных точек», несмотря на однотипное смещение абсолютных параметров выбранного значения, могли в разных наблюдениях как совпадать, так и существенно отличаться, при этом демонстрируя избирательные связи, которые находят свое обоснование в известных литературных данных. По мнению авторов, предлагаемый алгоритм позволяет устанавливать скрытые связи между динамикой различных лабораторных показателей в индивидуальных случаях, тем самым существенно повышая их информативность. Разработка и внедрение настоящего метода анализа, во-первых, позволит опознавать в индивидуальных лабораторных данных, по крайней мере, как экспресс-метод, состояния (образы), соответствующие отличающимся комплексным патологическим изменениям, в том числе требующих для своей диагностики трудоемких и дорогостоящих исследований, во-вторых – существенно расширить информативность рутинных лабораторных исследований и без дополнительных трудовых и финансовых затрат применяться в любом ЛПУ.

Ключевые слова: клинико-лабораторные показатели, экспертный анализ

Для цитирования: Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. *Медицинский совет*. 2019; 6: 164-168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A new approach to the development of methods

FOR PERSONALIZED EXPERT ANALYSIS OF LABORATORY DATA

Alexander V. SOLOMENNIKOV¹, Alexander I. TYUKAVIN², Nikolay A. ARSENIYEV²

¹ Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova St., 2

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197376, Russia, Saint-Petersburg, Professor Popova St., 14, lit. A

Author credentials:

Solomennikov Alexander Vasilyevich – Dr. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Research Laboratory of Systemic Circulation of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: Solomen33@mail.ru

Tyukavin Alexander Ivanovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Physiology and Pathology Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Arseniev Nikolay Anatolievich – Cand. of Sci. (Bio.), Associate Professor of the Department of Physiology and Pathology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: ars_nik@mail.ru

The presented work is devoted to the development of new approaches to the individual expert analysis of the obtained values of laboratory data. A description of the sequence of the stages of mathematical transformations, the creation of a «panel» neural network, the formation of matrix tables. Referring to their earlier publications, the authors argue that the structural changes in the «panels» of the ratios of indicators formed by the rows of «reference points», despite the same type of displacement of the absolute parameters of the selected value, could in different observations both coincide and differ significantly, while demonstrating the selective relationships that are justified in the known literature data. According to the authors, the proposed algorithm makes it possible to establish hidden links between the dynamics of various laboratory indicators in individual cases, thereby significantly increasing their informativeness. The development and implementation of this method of analysis, firstly, will allow to identify in the individual laboratory data, at least as «Express» method, States (images) corresponding to different complex pathological changes, including those requiring for its diagnosis of labor-intensive and expensive research, and secondly-significantly expand the information content of routine laboratory research and without additional labor and financial costs to be used in any health facilities.

Keywords: clinical and laboratory parameters, expert analysis

For citing: Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 164-168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В настоящее время сложились новые предпосылки для переоценки роли лабораторной медицины в общей системе клинических дисциплин, что обусловлено требованиями, которые выдвигаются в связи со стремительным развитием современных подходов и принципов доказательной и персонализированной медицины, более глубоким пониманием характера междисциплинарных отношений [1].

В настоящее время ценность того или иного теста определяется, прежде всего, аналитическим значением самого теста. В то же время и другие факторы могут участвовать в формировании общей комплексной «палитры» лабораторных данных, тем самым существенно расширяя потенциал диагностической информативности получаемых результатов. При этом одни и те же лабораторные тесты могут иметь разное звучание в зависимости не только от индивидуальных особенностей и клинической ситуации, но и их интерпретации [2]. Однако образному мышлению человека трудно одновременно держать в своем поле зрения множество параметров и их многочисленные взаимосвязи. Отсюда становится понятной необходимость «привлечения» к анализу возможностей компьютерной обработки данных [2].

Целью настоящего исследования являлись разработка и апробирование нового подхода к анализу получаемых индивидуальных значений лабораторных данных, существенно расширяющего информативность общеклинических рутинных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и апробация предлагаемого метода анализа результатов лабораторных данных осуществлялись в рамках стратегии «Data Mining» [3] и были направлены на установление скрытых связей между динамикой отдельных показателей и формирование на их основе

индивидуального «комплекса» ведущих механизмов, определяющих их структурную организацию и соответствие «общей картины» признакам развертывания известных типовых патологических реакций.

Предлагаемый алгоритм включает в себя несколько последовательных этапов:

1. Построение «профиля» структуры используемых данных
2. «Кластеризация» по архивной базе данных (формирование индивидуальной группы наблюдения).
3. Построение матричных таблиц.
4. Определение ведущего комплекса структурных отличий в индивидуальных данных пациента.
5. Интерпретация полученного «образа» с привлечением известных литературных данных.

В качестве исходных данных могут использоваться значения показателей объединенных как по принципу их принадлежности к функциональному состоянию отдельной системы (например: показатели лейкоцитарной формулы, водно-электролитного обмена, иммунитета и др.), так и технических возможностей используемого прибора (гематологический анализатор, газовый анализатор и др.) или лаборатории.

Первый этап построения «профиля» структуры индивидуальных результатов лабораторных данных предполагает их «унификацию» и расчет соотношений каждого выбранного показателя по принципу «все на всех». Получаемые значения соотношений формируют слои «опорных точек» по принципу дивергенции «нейронных» сетей в построении конечной «панели».

Далее полученные значения панели «опорных точек» лабораторных данных конкретного пациента сопоставляют с аналогичными «панелями» базового массива данных. Базовый массив данных включает в себя архивные данные обследования других пациентов. Этот массив должен отвечать следующим условиям: 1) включать достаточно большое число наблюдений; 2) иметь значения по

всем тестовым показателям, на основе которых строиться «панель»; 3) стремиться к наибольшему разнообразию возможных вариантов «трансформации» анализируемой панели. Последнее достигается включением в этот массив наблюдений за больными с широким спектром нозологических форм, тяжести и периода заболевания, возраста и т. д. и т. п.

Такой подход позволяет максимально широко охватывать возможные варианты реализации комплексных изменений на фоне развертывания типовых патологических расстройств.

Кластеризация (группировка) осуществлялась следующим образом. После расчета значений совпадения (коэффициентов корреляции; ККр) структуры данных конкретного пациента с соответствующими структурами данных других (всех) пациентов базового массива выбирались случаи совпадения со значением $\text{ККр} \geq 0,3$, которые выносились в отдельную группу, остальные наблюдения базового массива отбрасывались и в дальнейшем не использовались.

Таким образом, выделяли группу (кластер), в которой далее можно было определять влияние (ККр) динамики отдельных соотношений 2-го слоя в формировании конечной структуры выбранного наблюдения как в целом, так и по отдельным показателям по мере роста значений ККр от случая к случаю (матрица 1-го порядка), в результате чего получали «панель» соотношений 2-го слоя не только для данного наблюдения в целом (интегральная панель), но и для каждого показателя отдельно.

Далее осуществляли действия по конвергенции (термин из физиологии нейронных центров) от 2-го слоя к исходным тестовым показателям. Для этого строили матрицу 2-го порядка, в которой фиксировали совпадение (ККр) между динамикой структурных изменений всей «панели» соотношений на фоне роста того или иного показателя с ее изменениями, характерными для увеличения других (конкретных) показателей, а также с «интегральной» панелью.

В конечном счете после всех проделанных действий получали в форме матрицы не только значение влияния (ККр) динамики абсолютных значений показателей на структурные изменения в «интегральной» линейке опорных точек «панели» соотношений, но и избирательные значения совпадения особенностей ее «деформации» с ростом абсолютных значений других определявшихся показателей.

Таким образом, формируется матрица, в которой можно было выделить ведущий комплекс, оказывающий максимальное влияние на формирование ее специфической структуры, и отдельных компонентов, входящих в него. Обсуждение отличительных особенностей достоверных связей складывающегося индивидуального комплекса на основе известных данных и литературных источников позволяло дать подробную характеристику общей картины патогенетических связей, биогенного механизма формирования отличительных признаков этого комплекса. При этом устанавливалась не только связь роста или снижения целевого теста с другими пока-

зателями, но его значение в общесистемной реакции организма. Предполагается, что наличие достоверного совпадения между сопоставляемыми «панелями» свидетельствует об участии этих элементов в едином механизме формирования «специфических» изменений анализируемой панели.

На настоящий момент наш базовый массив включает в себя 211 наблюдений. Пациенты представлены больными отделения общей реанимации, палаты интенсивной терапии неврологического отделения, отделения патологии беременных, онкологическими больными и добровольцами. При этом в объем исследований входили данные гемограммы, показателей водно-электролитного обмена, общих биохимических показателей и показателей иммунитета.

Все математические действия осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

В наших работах для оценки функционального состояния отдельных систем, в зависимости от цели, использовали «панели», включавшие в себя расчет опорных точек с использованием данных гемограммы [4], показателей водно-электролитного обмена [5, 6], иммунитета [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка на основе анализа данных пациентов с высокими показателями объема эритроцитов [8], калия [4], циркулирующих иммунных комплексов [7], снижением или ростом гемоглобина [5, 6] демонстрировала возможность выявления избирательных, высокодостоверных связей между динамикой целевых показателей и другими определявшимися показателями. При этом структурные изменения в избранных для анализа соотношениях «панелей» показателей, несмотря на однотипное смещение абсолютных значений выбранного значения (например, выше нормальных), могли в разных наблюдениях как совпадать, так и существенно отличаться. Последующий литературный поиск позволял находить соответствующее обоснование выявляемым связям и их отличиям в индивидуальных наблюдениях, а также дать им патогенетическую характеристику.

Так, на основании предлагаемого алгоритма анализа результатов лабораторных исследований, было установлено, что увеличение удельного содержания жидкости в эритроците может сопровождать как адаптивно-приспособительную реакцию, так и возникновение расстройств водно-электролитного баланса, при этом отличаясь по структуре формирующихся соотношений показателей клинического анализа крови [8].

Установлено существование достоверных отличий в изменениях структуры показателей гемограммы на фоне роста показателя гемоглобина и гематокрита. При этом были выделены следующие «образы»: преобладание респираторных потерь воды с компенсаторным снижением фильтрационной активности почек; преобладание изменений, соответствующих внепочечным и нереспираторным потерям жидкости и электролитов с формирова-

нием метаболического алкалоза; преобладание изменений, соответствующих внутриклеточной дегидратации на фоне гипергликемии и высокой фильтрационной активностью почек с сохранением кислотовыводящей функции почек; потеря жидкости с сохранением фильтрационной активности почек на фоне почечного ацидоза; «Соль-теряющая почка» [6].

Установлена отличающаяся связь между снижением гемоглобина и динамикой изменений панели соотношения форменных элементов крови. Так, по отличительным признакам трансформации гемограммы можно было дифференцировано выделить следующие «комплексы»: компенсаторно-приспособительная реакция, направленная на улучшение реологических свойств крови на фоне острого воспалительного процесса; ухудшение газообмена тканей в сочетании со снижением функциональной активности почек [5].

Не менее информативным оказался анализ комплексных сдвигов в структуре «панели», включавшей в себя ряд «опорных точек», рассчитанной на основе показателей водно-электролитного обмена. Используя описанный выше алгоритм обработки и анализа данных пациентов общего массива, имевших высокие значения калия, были установлены комплексы деформации структуры электролитов, которые можно было описать как ацидоз на фоне снижения фильтрационной функции почек и сердечной недостаточности, ацидоз и снижение активности почечной элиминации без сердечной недостаточности, надпочечниковую недостаточность [9]. Все указанные процессы имели хорошо отличающиеся друг от друга достоверные признаки в изменениях структуры показателей водно-электролитного обмена.

Высоко значимые отличия в изменениях структуры клинического анализа крови были установлены и при оценке формирующихся связей на фоне иммунологических сдвигов. Так, комплексные изменения нарастания показателя циркулирующих иммунных комплексов в крови могли в себя избирательно включать достоверные признаки роста IgG, IgM или IgA, а также указывать на ведущие пути их элиминации (ретикуло-эндотелиальная система печени, накопление на эндотелии или с участием фагоцитов) [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования и их анализ обосновывают перспективность продолжения разработки методов экспертно-аналитических систем по типу «нейронных сетей» для дифференциальной диагностики типовых патологических расстройств и воз-

можности их использования для персонализированного определения ведущего комплекса в изменениях анализируемой «панели», связи этих изменений с динамикой других показателей. Наблюдения, демонстрирующие наиболее выраженные структурные особенности того или иного комплекса связей, могут в дальнейшем использоваться в качестве «типовых образов» патологических расстройств и «легко» опознаваться в индивидуальных данных. В связи с последним следует заметить, что выраженные (высокие значения $KKp > +0,7$) совпадения изменений структуры лабораторных анализов, соответствующих «комплексам» конкретных патологических расстройств, в ряде случаев обнаружены и в наблюдениях, в которых абсолютные значения показателей не выходили за пределы референсных значений нормы. Это указывает на то, что предлагаемая методика способна в перспективе выявлять те или иные расстройства на «доклиническом» уровне, оценивать эффективность и индивидуальные особенности действия фармакологических препаратов.

В дополнение к уже изложенному выше отметим, что предлагаемая методика может быть легко внедрена в работу любого ЛПУ. При наличии широкой базы данных на электронном носителе и фактического определения, например, показателей клинического анализа крови, после их внесения в «бланк» компьютерной программы и 2–3 «кликов» клавиатуры компьютер выводит на экран матрицу значений парных связей различных показателей для конкретного пациента, что позволяет определить ведущие изменения в структуре гемограммы и обозначить их патогенетическое значение без дополнительных исследований.

По завершении дополнительно, по желанию оператора, можно будет «распознавать» конкретные «образы» типовых патологических расстройств и опознавать их присутствие (или отсутствие) в режиме онлайн в каждом индивидуальном наблюдении. При установлении новых «образов» они могут вноситься в базовый массив и уже опознаваться в последующей работе.

Таким образом, по нашему мнению, разработка и внедрение настоящего метода анализа, во-первых, позволит опознавать в индивидуальных данных, по крайней мере, как экспресс-метод, состояния (образы), соответствующие динамике показателей, требующих для своей лабораторной диагностики трудоемких и дорогостоящих исследований, во-вторых – существенно расширить информативность рутинных лабораторных исследований и без дополнительных трудовых и финансовых затрат применяться в любом ЛПУ.



Поступила/Received 23.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хитров А.Н. Персонализированная медицина: уроки будущего. *Ремедиум*. 2016;9:22-23. [Khitrov A.N. Personalized medicine: lessons of the future. *Remedium*]. 2016;9:22-23.] (In Russ.)
2. Эмануэль В.Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек. Изд. 2-е. СПб., Тверь: Триада, 2006:190-226. [Emanuel V.L. Laboratory diagnostics of kidney diseases. 2nd ed. St. Petersburg, Tver: Triad, 2006:190-226.] (In Russ.)
3. Arun Pushpan, Ali Akbar N. Data Mining Applications in Healthcare. IOSR Journal of Computer Engineering (IOSR-JCE) (NCDMC-2017) e-ISSN: 2278-0661, p-ISSN: 2278-8727 PP 04-07.
4. Соломенников А.В., Чернов А.В., Деменко В.В., Умеров А.Х. Использование особенностей формулы крови и гиперкалиемии при создании экспресс-методов диагностики критических состояний и возможности их применения в чрезвычайных ситуациях. *Медицина катастроф*. 2016;4(96):44-50. [Solomennikov A.V., Chernov A.V., Demenko V.V., Umerov A.H. Using the peculiarities of the blood formula and hyperkalemia in the creation of express methods of diagnosis of critical conditions and the possibility of their use in emergency situations. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2016;4(96):44-50.] (In Russ.)
5. Соломенников А.В., Умеров А.Х., Трунин Е.М., Арсениев Н.А., Шишкин Е.В. Снижение показателя гемоглобина в комплексной оценке гемограммы как экспресс-метод определения расстройств водно-электролитного обмена у пациентов в критических состояниях и возможность его использования в чрезвычайных ситуациях. *Медицина катастроф*. 2017;1(96):26-30. [Solomennikov A.V., Umerov A.H., Trunin E.M., Arseniev N.A., Shishkin E.V. Decrease of hemoglobin index in the complex evaluation of hemogram as an express method of determination of water-electrolyte metabolism disorders in patients in critical conditions and the possibility of its use in emergency situations. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2017;1(96):26-30.] (In Russ.)
6. Соломенников А.В., Умеров А.Х., Трунин Е.М., Курдяев И.Г., Деменко В.В. Диагностика комплексных изменений структуры гемограммы на фоне роста гемоглобина как экспресс-метод определения расстройств водно-электролитного обмена у пациентов в критическом состоянии. *Медицина катастроф*. 2017;2(97):42-46. [Solomennikov A.V., Umerov A.H., Trunin E.M., Kurdyayev I.G., Demenko V.V. Diagnostics of complex changes in hemogram structure on the background of hemoglobin growth as an express method of determination of water-electrolyte metabolism disorders in patients in critical condition. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2017;2(97):42-46.] (In Russ.)
7. Соломенников А.В., Корноухова Л. А., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Отличительная динамика комплексных изменений структуры клинического анализа крови на фоне роста циркулирующих иммунных комплексов. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2017;1(53):14-21. [Solomennikov A.V., Kornoukhova L.A., Tyukavin A. I., Arseniev N.A. Distinctive dynamics of complex changes in the structure of clinical blood analysis against the background of growth of circulating immune complexes. *Clinical-laboratory konsilium* [Kliniko-laboratornyj konsilium]. 2017;1(53):14-21.] (In Russ.)
8. Соломенников А.В., Умеров А.Х., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А., Деменко В.В. Оценка водного баланса эритроцитов на фоне нарастания их объема в короткий промежуток времени при критических состояниях. *Медицина катастроф*. 2018;2(102):34-38. [Solomennikov A.V., Umerov A.H., Tyukavin A.I., Arseniev N.A., Demenko V.V. Estimation of erythrocyte water balance against the background of their volume growth in a short period of time under critical conditions. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2018;2(102):34-38.] (In Russ.)
9. Соломенников А.В., Корноухова Л.А., Умеров А.Х., Чернов А.В. Перспективы создания систем экспресс-оценки некоторых критических состояний пациентов при ограниченной лабораторной базе и возможность их применения в чрезвычайных ситуациях. *Медицина катастроф*. 2016;2(94):37-42. [Solomennikov A.V., Kornoukhova L.A., Umerov A.H., Chernov A.V. Prospects of creation of express-assessment systems for some critical conditions of patients with limited laboratory facilities and the possibility of their application in emergency situations. *Emergency medicine* [Medicina katastrof]. 2016;2(94):37-42.] (In Russ.)

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.

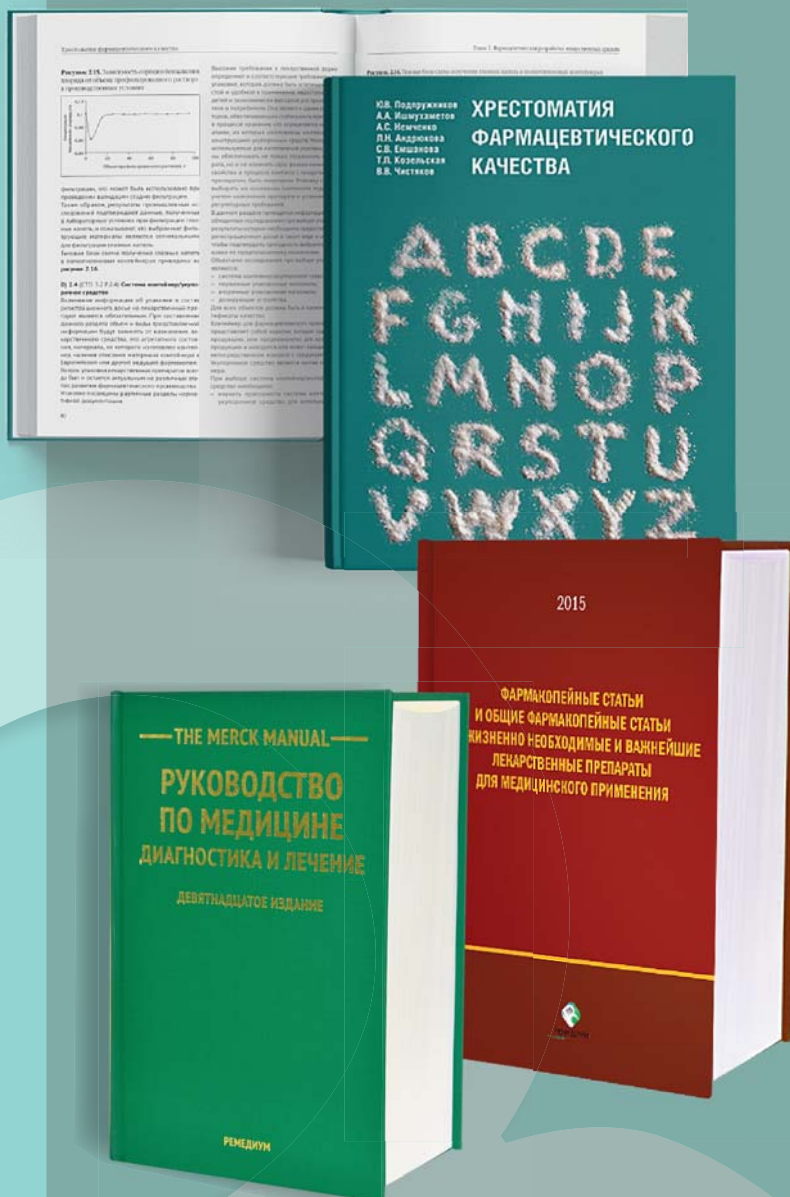
ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

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



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

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

Роль метаболических нарушений в прогрессировании ренальной дисфункции у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией

Э.И. ПОЛОЗОВА, Н.Н. СОРОКИНА, Е.В. ПУЗАНОВА, А.А. СЕСЬКИНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»: 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Информация об авторах:

Полозова Элла Ивановна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; тел.: +7 (8342) 33-34-09; e-mail: ellanac78@mail.ru

Сорокина Надежда Николаевна – аспирант кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; тел.: +7 (8342) 33-34-09; e-mail: mamkina.nadya@yandex.ru

Пузанова Екатерина Владимировна – аспирант кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный

университет им. Н.П. Огарёва»; тел.: +7 (8342) 33-34-09; e-mail: puzanova41@yandex.ru

Сеськина Анастасия Александровна – аспирант кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; тел.: +7 (8342) 33-34-09; e-mail: anastasiya.seskina@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Проведено клиническое исследование 120 пациентов, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска, разделенных на 2 группы: I группа (n = 60) – больные метаболическим синдромом; II группа (n = 60) – больные артериальной гипертензией. В работе представлены данные оценки функционального состояния почек в анализируемых группах, определена роль метаболических нарушений в прогрессировании ренальной дисфункции у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. Отмечено, что у больных артериальной гипертензией при наличии метаболического синдрома, по сравнению с больными, не имеющими метаболических нарушений, отмечаются более выраженные функциональные изменения в почках (микроальбуминурия, повышение уровня цистатина С, снижение скорости клубочковой фильтрации). Показано, что цистатин С и микроальбуминурия являются одними из ранних маркеров поражения почек при артериальной гипертензии, особенно в сочетании с метаболическими нарушениями. Уровень цистатина С и микроальбуминурии достоверно выше у больных с артериальной гипертензией при наличии метаболического синдрома по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией, не имеющими метаболических нарушений. У больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между уровнем цистатина С, микроальбуминурии и показателями липидного, углеводного обмена.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, ренальная дисфункция, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия

Для цитирования: Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Пузанова Е.В., Сеськина А.А. Роль метаболических нарушений в прогрессировании ренальной дисфункции у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Медицинский совет.* 2019; 6: 170-175. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-170-175>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of metabolic disorders in the progression of renal dysfunction

IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND ARTERIAL HYPERTENSION

Ella I. POLOZOVA, Nadezhda N. SOROKINA, Ekaterina V. PUZANOVA, Anastasiya A. SESKINA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ogarev National Research Mordovia State University»: 430005, Russia, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshevistskaya Str., 68

Author credentials:

Polozova Ella Ivanovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ogarev National Research Mordovia State University» N.P.; tel.: +7 (8342) 33-34-09; e-mail: ellanac78@mail.ru

Sorokina Nadezhda Nikolaevna – a postgraduate student of Chair for Hospital Therapy, Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education «Ogarev National Research Mordovia State University» N.P.; tel.: +7 (8342) 33-34-09; e-mail: mamkina.nadya@yandex.ru

Puzanova Ekaterina Vladimirovna – a postgraduate student of Chair for Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ogarev National Research Mordovia State University» N.P.;

tel.: +7 (8342) 33-34-09;

e-mail: puzanova41@yandex.ru

Seskina Anastasiya Aleksandrovna – a postgraduate student of Chair for Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ogarev National Research Mordovia State University» N.P.; tel.: +7 (8342) 33-34-09; e-mail: anastasiya.seskina@yandex.ru

The clinical study enrolled 120 patients, who were hospitalized to the Therapeutic Department of Republican Clinical Hospital No. 5 of Saransk. The patients were divided into 2 groups: Group I (n = 60) included patients with metabolic syndrome; Group II (n = 60) included patients with arterial hypertension. The paper presents data on the assessment of the functional state of kidneys in the analysed groups, defines the role of metabolic disorders in the progression of renal dysfunction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. It is noted that more pronounced functional changes in the kidneys (microalbuminuria, increased cystatin C levels, decreased glomerular filtration rate) are detected in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome, as compared with patients without metabolic disorders. Cystatin C and microalbuminuria have been shown to be one of the earliest markers of kidney damage in hypertension, especially in combination with metabolic disorders. Cystatin C and microalbuminuria level is significantly higher in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome, as compared with patients with arterial hypertension, who have no metabolic disorders. Significant correlations were found between cystatin C, microalbuminuria levels and lipid and carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension in combination with metabolic disorders.

Keywords: metabolic syndrome, arterial hypertension, renal dysfunction, cystatin C, glomerular filtration rate, microalbuminuria

For citing: Polozova E.I., Sorokina N.N., Puzanova E.V., Seskina A.A. The role of metabolic disorders in the progression of renal dysfunction in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 170-175. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-170-175>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в связи с накоплением новых сведений о закономерностях развития метаболического синдрома (МС) возрос интерес к данной проблеме [1]. До недавнего времени просматривалась связь МС с патологией сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Исследованиями последних лет доказано, что существуют различные варианты манифестации МС. Он является основой полиморбидности и его наличие обуславливает необходимость дифференцированного подхода к терапии [2–3].

Известно, что МС оказывает отрицательное влияние на сердечно-сосудистый риск и функцию почек. Поражение почек в настоящее время рассматривается в комплексе нарушений, формирующихся при МС [4]. Инсулинорезистентность, как один из основных компонентов МС, взаимосвязана с почечной дисфункцией. Наличие МС повышает возможность возникновения хронической болезни почек (ХБП) у пациентов в возрасте 20 лет и старше в 2,6 раза. Данная вероятность возрастает в зависимости от увеличения количества компонентов МС [5].

В последнее время пристальное внимание уделяется начальным стадиям поражения почек. Это связано с высокой распространенностью ХБП в популяции. Первой стадией в поражении почек является гиперфльтрация, которая характеризуется увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 110 мл/мин/1,73 м². Она связана с увеличением нагрузки давлением на почечные клубочки и в результате с их гиперфункцией, возникающей в результате расстройства внутренней регуляции тонуса клубочковых артериол [5–6].

При ожирении обычное число нефронов не способно длительно инактивировать вырабатываемый жировой тканью избыток гормонов, что приводит к возникновению относительной олиgoneфронии (относительный дефицит массы нефронов), т. е. возникает снижение

массы функционирующей ткани почек по сравнению с общей массой тела [7, 8]. Все это сопровождается повышенной фильтрационной нагрузкой (гиперфльтрацией) с дальнейшим возникновением гипертрофии и гиперплазии клеток клубочков – мезангиоцитов и эндотелиоцитов. Коэффициент ультрафльтрации при этом находится в пределах нормы, но при дальнейшем возрастании объема жировой ткани начинается систематическое истощение функционального резерва почки. Гиперфльтрация приводит к развитию микроальбуминурии (МАУ), что позволяет ее рассматривать в качестве маркера метаболического риска [9].

Исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХБП у больных с МС. Последние данные указывают на общность механизмов развития факторов риска описанных клинических состояний. Роль МС является одной из основных. Стойкое повышение артериального давления (АД) выступает одним из главных факторов риска (ФР) поражения почек и возникновения гипертонического нефросклероза и наиболее значимой из причин развития ХПН [4, 7].

ФР ССЗ являются основными при возникновении склонности к стойкому ухудшению почечной функции. Необходимо проводить обследование на наличие умеренной почечной недостаточности у пациентов, у которых возможно развитие ССЗ, в частности страдающих МС [5, 6]. При изучении взаимосвязей ХБП с МС отмечалась высокая распространенность снижения СКФ в общей популяции, что клинически проявлялось метаболическими нефропатиями – диабетическими, уратными, ассоциированными с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом. Факторы, которые приводят к их возникновению, являются результатом образа жизни. Их раннее выявление и полное устранение выступает одним из основных подходов к глобальной профилактике ХПН [4–7, 10].

Своевременное установление факторов метаболического и сердечно-сосудистого риска, ранняя медикамен-

тозная коррекция на субклинических этапах почечного повреждения, в частности при гиперфильтрации, препаратами, уменьшающими внутриклубочковую гипертензию при неизмененных цифрах АД, снижает возможность возникновения ХБП [11].

Цель исследования. Изучить особенности поражения почек и роль метаболических нарушений в прогрессировании ренальной дисфункции у больных метаболическим синдромом, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска в 2016–2018 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 120 пациентов, которые были разделены на две группы: основную группу составили 60 больных с метаболическим синдромом, в группу сравнения вошли 60 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) без метаболических нарушений, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №5» г. Саранска в 2016–2018 гг. Среди пациентов основной группы 44 человека составляли женщины (73%) и 16 – мужчины (27%). В группе сравнения женщины составляли 32 человека (53%), 28 пациентов были мужского пола (47%). Возраст пациентов основной группы находился в пределах от 40 до 80 лет (средний возраст составил $60,83 \pm 2,15$ лет), группы сравнения – от 40 до 68 лет (средний возраст – $54,60 \pm 4,53$ лет). В основной группе преобладали пациенты женского пола в возрасте 61–70 лет, а в группе сравнения – женщины в возрасте от 51 до 60 лет. Пациенты имели 2 и 3 стадии АГ (в основной группе 7% и 93%; в группе сравнения – 15% и 85% соответственно). По стратификации сердечно-сосудистого риска все отобранные пациенты (как в основной группе, так и в группе сравнения) имели высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Длительность АГ в исследуемых группах составила от 2 до 27 лет. Средняя длительность гипертонического анамнеза в основной группе была $18,07 \pm 1,80$ года, в группе сравнения – $14,70 \pm 0,51$ года.

Пациенты имели следующие сопутствующие заболевания: ишемическую болезнь сердца (ИБС) (97% (58 человек) в основной группе и 33% (20 пациентов) – в группе сравнения); заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (50% (30 человек) в основной группе и 17% (10 человек) в группе сравнения); заболевания нервной системы (30% (18 больных) и 10% (6 человек) соответственно); заболевания дыхательной системы (70% (42 пациента) основной группы и 10% (6 больных) группы сравнения).

В исследование включались только те пациенты с АГ, у которых ИБС в варианте стенокардии напряжения являлась следствием длительного течения АГ, а не предшествовала или развивалась параллельно АГ. Из исследования исключались пациенты, имевшие в анамнезе инфаркт миокарда и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III-IV функциональных классов.

На момент проведения исследования все пациенты продолжали гипотензивную терапию. В большинстве случаев больные получали комбинированную (двух-, трехкомпонентную) гипотензивную терапию: в основной группе 90% пациентов; в группе сравнения – 75% больных.

Нарушенную толерантность к глюкозе имели 77% пациентов основной группы, у 23% исследуемых не обнаружено нарушений углеводного обмена.

Проводилась оценка биохимического анализа крови. Для определения функционального состояния почек у всех пациентов исследовали общий анализ мочи, оценивали креатинин сыворотки крови, наличие микроальбуминурии. Уровень концентрации цистатина С в крови определяли методом иммунотурбидиметрии. Референтные интервалы, предлагаемые производителем реагентов, составляли 0,5–1,2 мг/л. СКФ рассчитывалась по формуле CKDEPI, 2009 г., модификация 2011 г.

По результатам антропометрических параметров рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) с целью уточнения степени ожирения и риска сердечно-сосудистых заболеваний по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением пакета статистических программ Microsoft Office XP и Excel. Рассчитывались средние арифметические (M), ошибки средних арифметических (m), проводилась оценка достоверности различий между группами по t-критерию Стьюдента (при $p < 0,05$ различия считались достоверными). Определяли корреляционную зависимость между анализируемыми показателями, используя коэффициент корреляции r. Вычисления производили на CPU 1600 MHz «Intel Pentium-IV».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

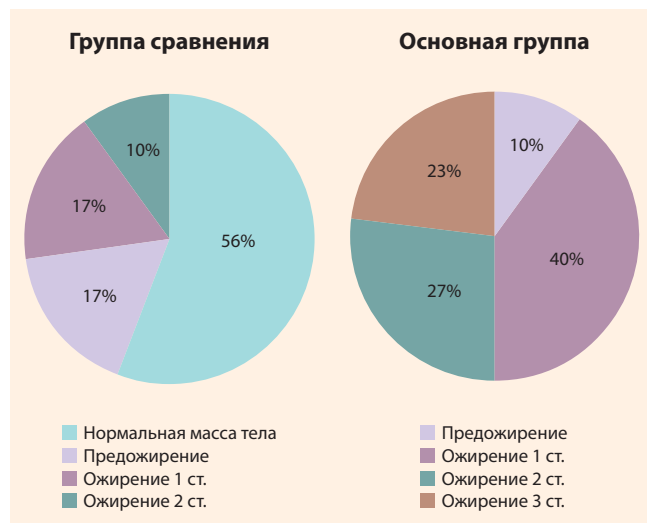
Проведенное исследование показало, что пациенты основной группы в 87% случаев имели 3-компонентный МС (52 человека), в 13% (8 больных) – 4-компонентный МС. При структурном анализе установлено, что из всех вариантов МС наиболее часто встречалось сочетание абдоминального ожирения (АО), АГ и нарушения толерантности к глюкозе – в 77% случаев (46 человек). Сочетание АО, АГ и гиперлипидемии наблюдалось у 10% обследованных (6 больных) основной группы, что ассоциируется с высоким коронарным риском. Классический четырехкомпонентный вариант МС (сочетание АО, АГ, гиперлипидемии и гипергликемии), определяющий очень высокий сердечно-сосудистый риск, выявлен у 13% пациентов (8 человек).

В основной группе преобладали пациенты с ожирением 1 степени (40% случаев), 26,7% больных имели ожирение 2 степени, 23,3% пациентов изучаемой группы – ожирение 3 степени, у 10% пациентов отмечалось предожирение.

В группе сравнения нормальную массу тела имели 56,7% пациентов, у 16,7% больных наблюдалось предожирение, у 16,7% – ожирение 1 степени. В 10% случаев отмечалось ожирение 2 степени (рус.). Среднее значение

● **Рисунок.** Распределение пациентов исследуемых групп по степени ожирения

● **Figure.** Distribution of patients of the studied groups by degree of obesity



ИМТ составило в основной группе $36,56 \pm 1,02$ кг/м², в группе сравнения – $25,28 \pm 0,34$ кг/м².

Согласно литературным данным, липидный спектр у больных с МС характеризуется повышением уровня триглицеридов (ТГ), снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и увеличением количества холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [10].

При оценке показателей биохимического анализа крови отмечены достоверно более высокие значения показателей общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛПНП и глюкозы у больных МС. ХС ЛПВП, напротив, был выше у больных АГ без метаболических нарушений (табл. 1).

Результаты последних эпидемиологических исследований показывают неуклонный рост ССЗ и ХБП у больных с МС. Большое количество клинических и экспериментальных работ описывают общность механизмов развития и ФР данных клинических состояний, при этом роль МС остается одной из важнейших. Компоненты МС, нередко имеющие место при АГ, также, несомненно, играют роль в развитии поражения почек [5, 6].

По результатам исследования у большого количества больных основной группы с МС отмечены нарушения функции почек. Показатели креатинина крови у больных МС превышали данные группы сравнения, составив $105,1 \pm 15,3$ и $84,7 \pm 11,9$ мкмоль/л соответственно (табл. 2).

У 62% больных с МС отмечено снижение СКФ, у 12% пациентов регистрировалась гиперфилтрация. У больных с АГ без метаболических нарушений изменения почечной функции выявлялись в меньшем проценте случаев: у 38% больных выявлено снижение СКФ, у 6% – гиперфилтрация. Пациенты с МС характеризовались более низкими значениями СКФ. Показатель СКФ в группе больных с АГ без метаболических нарушений был на 17,6% ($p < 0,05$) выше, чем в группе больных с МС.

У пациентов группы сравнения уровень цистатина С в крови превышал референтные значения и составил $1,29 \pm 0,1$ мг/л. При определении показателя у больных основной группы выявлено, что уровень цистатина С в крови превышал референтные значения и составил $1,98 \pm 0,2$ мг/л, что достоверно выше показателя цистатина С в сыворотке крови пациентов с АГ, не имеющих метаболических нарушений, на 53,5% ($p < 0,05$).

При разделении больных на группы с различными величинами СКФ в зависимости от стадии АГ было выявлено, что у больных МС со II ст. АГ в 40% случаев имело место изменение величины СКФ (в 10% случаев была отмечена гиперфилтрация, в 30% случаев – снижение СКФ). У 63,3% больных МС с III ст. АГ отмечено снижение СКФ и у 10% – гиперфилтрация. У больных с АГ без МС снижение почечной функции выявлено у меньшего количества больных, соответственно, у больных со II ст. АГ выявлено изменение СКФ в 20% случаев (3% – гиперфилтрация, 17% – снижение СКФ). При анализе данных пациентов с III ст. АГ выявлено, что у 36,7% больных отмечалось снижение СКФ и у 6,7% больных – гиперфилтрация.

По данным литературы, известно, что МАУ является предиктором вероятности ренальной патологии, что доказывает необходимость ее определения при АГ и различных обменных нарушениях, в частности при МС [7].

В проведенном исследовании у пациентов с АГ без метаболических нарушений МАУ была выявлена в 26,7%

● **Таблица 1.** Показатели биохимического анализа крови у больных анализируемых групп

● **Table 1.** Results of biochemical blood test in patients of the analysed groups

Показатели	МС, n = 60	АГ, n = 60
ОХС, ммоль/л	$7,1 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,3$
ТГ, ммоль/л	$4,2 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,5$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,3 \pm 0,3$	$3,35 \pm 0,45$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,9 \pm 0,2$	$1,26 \pm 0,2$
Глюкоза, ммоль/л	$6,1 \pm 0,2$	$5,45 \pm 0,25$

Примечание: жирный шрифт – достоверность различий показателей анализируемых групп, $p < 0,05$.

● **Таблица 2.** Показатели функционального состояния почек у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией

● **Table 2.** Functional status of the kidneys in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

Показатель	МС (n = 60)	АГ (n = 60)
Креатинин, мкмоль/л	$105,1 \pm 15,3$	$84,7 \pm 11,9$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$78,2 \pm 4,5$	$91,9 \pm 5,3$
Цистатин С, мг/л	$1,98 \pm 0,2$	$1,29 \pm 0,1$
Микроальбуминурия, мг/24 ч	$113,7 \pm 12,1$	$59,2 \pm 13,8$

Примечание: жирный шрифт – достоверность различий показателей анализируемых групп, $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Корреляционная зависимость показателей функционального состояния почек и метаболических нарушений

● **Table 3.** Correlation of renal functional status and metabolic disorders

Показатели	МС (n = 60)	АГ (n = 60)
МАУ		
ИМТ	0,44	0,15
ОХС	0,48	0,28
ХС ЛПНП	0,46	0,17
ХС ЛПВП	-0,31	-
ТГ	0,37	0,16
Глюкоза	0,52	-
СКФ		
ИМТ	0,30	0,16
ОХС	-0,24	-
ХС ЛПНП	-0,19	-
Цистатин С		
ИМТ	0,73	0,45
ОХС	0,85	0,59
ХС ЛПНП	0,80	0,35
ХС ЛПВП	-0,60	-0,34
ТГ	0,47	0,38
Глюкоза	0,69	-

Примечание: жирный шрифт – достоверность корреляционной связи.

случаев, при МС – в 76,7% случаев. У больных с III ст. АГ МАУ регистрировалась у 80% пациентов, не имеющих метаболических нарушений, и в 100% случаев при МС. Показатель микроальбуминурии был достоверно выше у больных МС, превышая данный показатель в группе сравнения на 92% ($p < 0,05$).

Имеются данные относительно вклада метаболических нарушений в генез почечной дисфункции, проявляющейся увеличением экскреции альбумина с мочой, изменением СКФ [12–14].

В работе проводился корреляционный анализ показателей функции почек и метаболических нарушений. В результате были установлены следующие взаимосвязи: у больных АГ без МС отмечалась прямая слабая взаимосвязь МАУ с ИМТ ($r = 0,15$, $p < 0,05$), с общим ХС ($r = 0,28$, $p < 0,05$), с ХС ЛПНП ($r = 0,17$, $p < 0,05$), с ТГ ($r = 0,16$, $p < 0,05$) (табл. 3).

У больных с МС были выявлены более тесные взаимосвязи: отмечалась прямая средняя взаимосвязь МАУ с

ИМТ ($r = 0,44$, $p < 0,05$), с ОХС ($r = 0,48$, $p < 0,05$), с ХС ЛПНП ($r = 0,46$, $p < 0,05$), с ТГ ($r = 0,37$, $p < 0,05$), с глюкозой крови ($r = 0,52$, $p < 0,05$), обратная прямая средняя взаимосвязь – с ХС ЛПВП ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

Согласно исследованиям последних лет на ранних стадиях ренальной патологии имеют место гипертрофия почек и гиперперфузия, при которых показатели СКФ нормальны или повышаются (гиперфилтрация) [7]. В проведенном исследовании была выявлена более слабая взаимосвязь показателя СКФ с метаболическими нарушениями: так, у больных АГ без МС отмечалась прямая слабая взаимосвязь лишь с показателем ИМТ ($r = 0,16$, $p < 0,05$), а в группе больных с МС были выявлены связи не только с ИМТ ($r = 0,30$, $p < 0,05$), но и с ОХС – обратная взаимосвязь ($r = -0,24$, $p < 0,05$) и с ХС ЛПВП ($r = -0,19$, $p < 0,05$).

Цистатин С продемонстрировал наиболее значимую сильную взаимосвязь изучаемых показателей функционального состояния почек и метаболических нарушений, как видно из таблицы 3, причем не только в группе больных с МС, но и среди пациентов группы сравнения, не имеющих метаболических нарушений.

Таким образом, обнаружены более прочные взаимосвязи изменений почечной функции, оцениваемые показателями цистатина С, МАУ, СКФ, с метаболическими нарушениями у больных с МС в сравнении с пациентами без наличия МС.

Показатель цистатина С, исходя из вышесказанного, можно считать более чувствительным индикатором взаимосвязи поражения почек с метаболическими нарушениями по сравнению с МАУ и СКФ. Данный показатель можно назвать скрининговым в диагностике ранних ренальных нарушений у больных не только МС, но и АГ, не ассоциированной с метаболическими нарушениями. Цистатин С является более чувствительным показателем снижения СКФ, чем креатинин, и служит эффективным маркером для раннего выявления почечной дисфункции даже при нормальном уровне креатинина.

ВЫВОДЫ

У больных АГ при наличии МС, по сравнению с больными с отсутствием метаболических нарушений, отмечаются более выраженные функциональные изменения в почках, определяемые наличием МАУ, повышением уровня цистатина С, снижением СКФ.

Цистатин С и МАУ являются одними из ранних маркеров поражения почек при АГ, особенно в сочетании с МС. Уровень цистатина С и МАУ достоверно выше у больных с АГ при наличии МС, по сравнению с пациентами с АГ, не имеющими метаболических нарушений.

У больных АГ в сочетании с МС выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между уровнем цистатина С, МАУ и показателями липидного, углеводного обмена. Взаимосвязи показателя СКФ с проявлениями МС являлись более слабыми.



Поступила/Received 18.02.2019

1. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? М.: Прима Принт, 2017. [Gubergrits N.B., Belyaeva N.V., Klochkov A.E., Lukashevich G.M., Fomenko P.G. Metabolic syndrome: how to avoid polypragmasia? M.: Prima Print, 2017.] (In Russ).
2. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. *Лечащий врач*. 2003;10:24-28. [Adasheva T.V., Demicheva O.Yu. Metabolic syndrome: the basis of pathogenetic therapy. *Lechaschi Vrach*. 2003;10:24-28.] (In Russ).
3. Комиссаренко И.А. Метаболический синдром как проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2012;1(14):13-17. [Komissarenko I.A. Metabolic syndrome as a problem of polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2012;1(14):13-17.] (In Russ).
4. Мухин С.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2007;6:5-10. [Mukhin S.A. Reduced glomerular filtration rate is a general population marker of unfavourable prognosis. *Terapevtichesky Arkhiv*. 2007;6:5-10.] (In Russ).
5. Белобородова А.В., Морозова Т.Е., Шилов Е.М., Андрущишина Т.Б. Метаболический синдром и поражение почек: рациональный выбор фармакотерапии. *Лечащий врач*. 2010;2:23-28. [Beloborodova A.V., Morozova T.E., Shilov E.M., Andrushchishina T.B. Metabolic syndrome and kidney damage: a rational choice of pharmacotherapy. *Lechaschi Vrach*. 2010;2:23-28.] (In Russ).
6. Chen J., Gu D., Chen C.S. et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007;22:1100–1106.
7. Ritz E. Metabolic Syndrome and Kidney Disease. *Blood Purif*. 2008;26:59–62.
8. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. *Сердечная недостаточность*. 2001;3:135–136. [Ametov A.S., Demidova T.Yu., Tselikovskaya A.L. Effect of leptin on the regulation of body weight. *Serdechnaya Nedostatochnost*. 2001;3:135–136.] (In Russ).
9. Крячкова А.А., Савельева М.Г., Галлямов М.В., Шестакова И.М. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ*. 2010;1:34–35. [Kryachkova A.A., Savelyeva M.G., Gallyamov M.V. Shestakova I.M. Role of obesity in kidney damage in metabolic syndrome. *Nefrologiya i Dializ*. 2010;1:34–35.] (In Russ).
10. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С. *Нефрология*. 2005;9(3):16–27. [Smirnov A.V., Kayukov I.G., Yesayan A.M., et al. The problem of estimating glomerular filtration rate in modern nephrology: a new indicator – cystatin S. *Nefrologiya*. 2005;9(3):16–27.] (In Russ).
11. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Кисляк О.А., Кузнецова И.В., Литвин А.Ю., Шестакова М.В. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. М., 2009. [Mychka V.B., Chazova I.E., Kislyak O.A., Kuznetsova I.V., Litvin A.Yu., Shestakova M.V. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Moscow, 2009.] (In Russ).
12. Полозова Э.И., Мамкина Н.Н., Сеськина А.А., Азизова Э.З., Абрамова С.Г. Ренальные нарушения при метаболическом синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; Дополнительный выпуск (ноябрь):82–83. [Polozova E.I., Mamkina N.N., Seskina A.A., Azizova E.Z., Abramova S.G. Renal disorders in metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2017; Additional issue (November):82–83.] (In Russ).
13. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Сеськина А.А., Пузанова Е.В., Азизова Э.З., Абрамова С.Г. Новые возможности диагностики кардиоренальных нарушений при метаболическом синдроме. Инновации в образовании и медицине. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Махачкала, 2018: 235–240. [Polozova E.I., Sorokina N.N., Seskina A.A., Puzanova E.V., Azizova E.Z., Abramova S.G. New possibilities for the diagnosis of cardiorenal disorders in metabolic syndrome. Innovations in education and medicine. Proceedings of the 5th All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. Makhachkala, 2018:235–240.] (In Russ).
14. Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Чегодаева Л.В., Трохина И.Е., Сеськина А.А., Пузанова Е.В. Исследование ренальной дисфункции у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Материалы VI Евразийского конгресса кардиологов. М., 2018: 10–11. [Polozova E.I., Sorokina N.N., Chegodaeva L.V., Trokhina I.E., Seskina A.A., Puzanova E.V. The study of renal dysfunction in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Proceedings of the 6th Eurasian Congress of Cardiology. Moscow 2018:10–11.] (In Russ).



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.



Онкофертильность у женщин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина

С.А. КУЛЕВА¹, Д.Н. КУРОЧКИНА², Д.А. ЗВЯГИНЦЕВА¹, С.В. ИВАНОВА¹, Е.В. ЦЫРЛИНА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68-А

Информация об авторах:

Кулева Светлана Александровна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Курочкина Дарья Николаевна – врач-онколог дневного стационара Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский кли-

нический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; e-mail: d.n.kurochkina@gmail.com

Звягинцева Дарья Андреевна – к.м.н., врач – детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: 7615773@gmail.com

Иванова Светлана Вячеславовна – к.м.н., врач – детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у

детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: tabalinadoc@yandex.ru

Цырлина Евгения Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник научной лаборатории онкоэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-55; e-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Современным стандартом выбора лечебного режима лимфомы Ходжкина в детском возрасте является концепция риск-адаптированной терапии. Как правило, пациенты распределяются в зависимости от количества факторов в группы низкого, промежуточного и высокого риска с тем или иным объемом лечебной программы. Благодаря рациональному использованию химио- и лучевой терапии возможно снижение риска возникновения гонадной токсичности. Потеря ооцитов у пациенток, получавших терапию лимфомы Ходжкина в детстве, как правило, связана с воздействием системной химиотерапии и облучением таза. В качестве скринингового маркера для оценки гонадотоксичного действия химиолучевой терапии, причем и у девочек, и у мальчиков, предлагается использовать сочетание ингибина В и ФСГ.

Ключевые слова: девочки, женщины, лимфома Ходжкина, гонадотоксичность, фертильность, алкилирующие препараты, лучевая терапия

Для цитирования: Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Иванова С.В., Цырлина Е.В. Онкофертильность у женщин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина. *Медицинский совет*. 2019; 6: 176-183. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-176-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oncofertility in women CURED OF HODGKIN'S LYMPHOMA AS A CHILD

Svetlana A. KULEVA¹, Daria N. KUROCHKINA², Darya A. ZVYAGINTSEVA¹, Svetlana V. IVANOVA¹, Yevgeniya V. TSYRLINA¹

¹ Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya St., 68

² State budgetary institution of public health «Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care (Oncological)»: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochnaya-2, Leningradskaya St., 68-A

Author credentials:

Kuleva Svetlana Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic

Oncology and Rehabilitation, Professor of the Educational and Methodological Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of

the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-10; e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Kurochkina Daria Nikolaevna – Oncologist of the day hospital of the State Budgetary Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of

Specialized Medical Care (Oncological)»;
e-mail: d.n.kurochkina@gmail.com
Zvyagintseva Darya Andreyevna – Cand. of
Sci. (Med.), doctor - children's oncologist of
the department of chemotherapy and
combined treatment of malignant tumors
in children of the Federal State Budgetary
Institution «National Medical Research
Center of Oncology named after N.N.
Petrov» of the Ministry of Health of the
Russian Federation;

tel.: +7(812) 439-95-10;
e-mail: 7615773@gmail.com
Ivanova Svetlana Vyacheslavovna – Cand.
of Sci. (Med.), doctor - pediatric oncologist
of the department of chemotherapy and
combined treatment of malignant tumors
in children of the Federal State Budget
Institution «National Medical Research
Center of Oncology named after N.N.
Petrov» of the Ministry of Health of the
Russian Federation;

tel.: +7(812) 439-95-10;
e-mail: tabalinadoc@yandex.ru
Tsyrlina Yevgeniya Vladimirovna – Cand. of
Sci. (Med.), Leading Researcher of the
Oncoendocrinology Research Laboratory
of the Federal State Budgetary Institution
«National Medical Research Center of
Oncology named after N.N. Petrov» of the
Ministry of Health of the Russian
Federation; tel.: +7(812) 439-95-55;
e-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

ABSTRACT

The concept of risk-adapted therapy is a modern standard of choice for the treatment regimen of Hodgkin's lymphoma in childhood. As a rule, patients are distributed depending on the number of factors in the groups of low, intermediate and high risk with a particular volume of the treatment program. The rational use of chemotherapy and radiation therapy can reduce the risk of gonadal toxicity. Loss of oocytes in patients receiving Hodgkin's lymphoma therapy in childhood is usually associated with systemic chemotherapy and pelvic irradiation. A combination of inhibin B and FSH is proposed as a screening marker to assess the gonadotoxic effects of chemotherapy, in both girls and boys.

Keywords: girls, women, Hodgkin's lymphoma, gonadotoxicity, fertility, alkylating drugs, radiation therapy

For citing: Kuleva S.A., Kurochkina D.N., Zvyagintseva D.A., Ivanova S.V., Tsyrlina E.V. Oncofertility in women cured of Hodgkin's lymphoma as a child. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 176-183. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-176-183>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Современным стандартом выбора лечебного режима ЛХ в детском возрасте является концепция риск-адаптированной терапии. Это вид онкологического лечения, при котором на выбор плана лечения влияют факторы, обусловленные болезнью, например: стадия, число зон поражения, объем опухоли, В-симптомы, ранний ответ на химиотерапию. Кроме того, на планирование лечения также влияют возраст пациента, его пол и гистологический подтип опухоли [1].

В зависимости от наличия факторов риска пациента можно отнести к прогностической группе, согласно которой выбирается режим лечения. Интенсивность лечебной программы варьирует в зависимости от прогностической группы. Так, в группе низкого риска интенсивность лечебной программы ниже, а следовательно, ниже и токсичность терапии.

Изначально прогностические факторы риска были разработаны для взрослых больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и успешно использовались для принятия решений о терапевтической тактике [2]. Однако одни и те же факторы не могут быть применимы для детей и взрослых пациентов.

Различные кооперативные группы по изучению ЛХ у детей провели множество исследований, позволяющих выявить прогностические факторы, оказывающие значимое влияние на лечебную тактику, и разработали различные прогностические индексы для стратификации конкретного пациента в группу риска. Можно выделить общие факторы риска среди этих исследований: IIB, III, IV стадия, bulky, В-симптомы, экстранодальное поражение, МТИ (медиастино-торакальный индекс) $\geq 0,33$ [2–4].

Наиболее крупными кооперативными группами по изучению ЛХ у детей являются детская онкологическая группа (Pediatric Oncology Group – POG), группа детского рака – Children's Cancer Group (CCG), немецкая исследовательская группа изучения ЛХ (German-Austrian Hodgkin Study Group – GHSg) [5–7]. Кроме того, повсеместно в разных странах существуют небольшие группы по изучению ЛХ у детей, которые публикуют результаты локальных исследований [8].

Среди всех этих исследований можно выделить общие черты. Как правило, пациенты распределяются в зависимости от количества факторов в группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования. Соответственно, терапия пациента группы высокого риска будет интенсивнее, а следовательно, токсичнее, нежели терапия пациента группы низкого риска.

При лечении ЛХ по современным стандартам у детей можно добиться очень высоких показателей выживаемости: общая 5-летняя выживаемость достигает 95%, в связи с чем стало возможно отследить отдаленную токсичность терапии. К отдаленным побочным явлениям относятся легочная токсичность (пульмониты, фиброзы), кардиотоксичность, возникновение вторых опухолей (среди них солидные опухоли, лейкозы), заболевания эндокринной системы (в частности, щитовидной железы), гонадотоксичность (и, как следствие, нарушение фертильности) [9].

Все современные исследования в области терапии ЛХ у детей сосредоточены на уменьшении отдаленной токсичности проводимого лечения, в частности на снижении

гонадотоксичности. Это обеспечивается попытками отказа от лучевой терапии, от применения алкилирующих агентов (циклофосфамида, прокарбазина) в схемах химиотерапии, адаптацией лечения на основании объективного ответа на химиотерапию [10].

В исследовании DAL-HD-90 ([D]eutsche [A]rbeitsgemeinschaft für [L]eukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкоз у детей) показано, что этопозид может успешно заменить прокарбазин в схеме первой линии, при этом значительно снижается риск возникновения мужского бесплодия у пациентов с ранними стадиями ЛХ [7].

Важным с точки зрения уменьшения гонадной токсичности является исследование GPOH-HD-2002 ([G]erman Society of [P]ediatric [O]ncology and [H]ematology – [H]odgkin's [D]isease – Немецкое общество детской онкологии и гематологии, направление – болезнь Ходжкина), проведенное немецким обществом детской гематологии и онкологии, в результате которого разработан новый режим COPDAC ([C]yclophosphamide (циклофосфамид), [O]ncovin (онковин), [P]rednisone (преднизолон), [D]acarbazine (дакарбазин)), в котором гонадотоксичный для мальчиков прокарбазин заменен на гораздо менее токсичный дакарбазин. В результате эффективность стандартных режимов OPPA-COPP (получали девочки) и OEPA-COPDAC (получали мальчики) для лечения распространенных стадий ЛХ схожа (5-летняя бессобытийная выживаемость в группе с распространенными стадиями у девочек составила 90,2%, для мальчиков – 84,7%, $p = 0,12$) и режимы признаны взаимозаменяемыми [11].

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ЖЕНСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Яичник человека содержит ограниченный пул примордиальных фолликулов, максимальное их количество на 5 мес. внутриутробного развития, и далее их число снижается по мере увеличения возраста девочки, завершаясь в 50–51 год менопаузой. Число фолликулов в яичниках составляет порядка 2 млн при рождении, а на момент наступления менархе эта цифра снижается до 500 тыс., остальные фолликулы подвергаются атрезии. Скорость потери фолликулов зависит от внешних воздействий, в том числе химиотерапии и лучевой терапии [12]. Яичники секретируют ингибин В (ИБ), антимюллеров гормон (АМГ), эстроген, релаксин, андрогены и прогестерон. Секреция этих гормонов регулируется по механизму обратной связи гормонами гипофиза – фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим гормонами (ЛГ).

ИБ продуцируется исключительно гранулезными клетками растущих антральных фолликулов. Уровень его снижается при нарушении фертильности (например, преждевременное истощение яичников) и не определяется у женщин в менопаузе [13]. Уровень ингибина В изменяется в зависимости от фазы менструального цикла, он отражает стадию созревания фолликула. Наибольший его

уровень фиксируется в фолликулярную фазу менструального цикла [14].

АМГ секретируется гранулезными клетками преантральных и антральных фолликулов, отражая величину пула примордиальных фолликулов. Секреция начинается у плода уже в III триместре беременности, достигая максимума после наступления полового созревания [15]. Концентрация АМГ снижается с течением времени, коррелируя сильнее с возрастом женщины, числом антральных и преантральных фолликулов и менее – с уровнем фолликулостимулирующего гормона [16].

Немецкие исследователи сообщают, что частота рождения живых детей у женщин, перенесших в детском возрасте лечение ЛХ (в исследовании принимали участие 467 женщин, из которых 8% получали облучение малого таза), значительно не отличается от таковой у здоровых женщин Германии: 69% при медиане наблюдения 39,8 лет, при этом у здоровых женщин аналогичный показатель 78% ($p = 0,001$). Снижение рождаемости отмечалось лишь у пациенток, получавших лучевую терапию на область малого таза, в сравнении с пациентками, облучавшими область живота либо зону выше диафрагмы (HR (Hazard ratio – отношение рисков) 0,76, CI 95% 0,61–0,95, $p = 0,01$) [17]. Однако, по данным другого крупного исследования CCSS (Childhood Cancer Survivor Study – исследование, посвященное пациентам, излеченным от детских злокачественных опухолей), частота рождения живых детей у пациенток, подвергшихся лечению по поводу злокачественных опухолей в детском возрасте (не только ЛХ), достоверно ниже, чем у здоровых сиблингов (HR 0,82, CI 95% 0,76–0,89; $p < 0,0001$) [18].

Наиболее чувствительными к повреждающему действию цитостатиков являются клетки, в которых происходит митотическое деление и активный рост: в яичниках это растущие преантральные и антральные фолликулы [19]. Среди цитостатиков алкилирующие агенты обладают наибольшим токсическим действием на яичники. Они вызывают массивную потерю фолликулов, генетические повреждения в растущих примордиальных фолликулах. По данным литературы, есть несколько предположительных механизмов повреждающего действия алкилирующих агентов на яичники. Первый, сосудистый: цитостатики повреждают кровеносные сосуды в кортикальном и медуллярном слое яичников, тем самым приводя к облитерации и фиброзу кортикального слоя яичников, уменьшению секреции эндотелиального фактора роста и уменьшению микрососудистой сети. Эти патологические изменения могут усугублять потерю фолликулов и ускорять старение яичников [20]. Второй, так называемый феномен выгорания: циклофосфамид активирует фосфатидилинозитол 3-киназный сигнальный путь, который, в свою очередь, вызывает преждевременную активацию первичных фолликулов, образуя «выгорание» – преждевременное истощение пула фолликулов [21]. Однако серия аутопсий девочек, умерших от острого лимфобластного лейкоза, леченных с использованием цитостатиков (цитарабин, циклофосфамид, L-аспарагиназа, 6-меркаптопурин, винкристин) и глюко-

кортикостероидов, не показала серьезных повреждений яичников, в том числе нарушений развития и роста фолликулов [22]. Таким образом, цитостатические повреждения яичников вызываются множественными патогенетическими механизмами.

Наибольшим гонадотоксичным потенциалом обладают такие алкилирующие агенты, как бусульфан, ломустин, прокарбазин и циклофосфамид. Их повреждающее действие не зависит от фазы клеточного цикла [19]. Алкилирующие агенты входят в состав схем химиотерапевтического лечения для первой линии терапии ЛХ у детей. Таксаны, антрациклины обладают умеренной гонадотоксичностью. Минимальной гонадотоксичностью обладают винкаалкалоиды (винкристин, винбластин) и антиметаболиты (фторпиримидины, метотрексат). Однако при терапии ЛХ цитостатики вводят чаще всего в комбинациях, что исключает оценку индивидуального повреждающего действия каждого препарата. Кроме того, на гонадотоксичный эффект влияет овариальный резерв конкретной пациентки до начала терапии, общая доза цитостатика, плотность дозы. В связи с этим даже препараты с низкой гонадотоксичностью при длительном использовании могут влиять на функцию яичников [19].

Не все алкилирующие цитостатики обладают равной степенью повреждающего действия на яичники. Группа CCSS ([C]hildhood [C]ancer [S]urvivor [S]tudy – исследование, посвященное пациентам, излеченным от детских злокачественных опухолей) проанализировала сведения о 5 298 женщинах и 5 640 мужчинах, излеченных в детском возрасте от злокачественных опухолей только с применением химиотерапии. У мужчин суммарная доза циклофосфамида $> 7412 \text{ мг/м}^2$ (HR 0,60, 95% CI 0,51–0,71; $p < 0,0001$), ифосфамида $> 53000 \text{ мг/м}^2$ (HR 0,42, 95% CI 0,23–0,79; $p < 0,0069$), прокарбазина $> 5060 \text{ мг/м}^2$ (HR 0,30, 95% CI 0,20–0,46; $p < 0,0001$), цисплатина $> 488 \text{ мг/м}^2$ (HR 0,56, 95% CI 0,39–0,82; $p < 0,0023$) была ассоциирована с уменьшением частоты отцовства. Для сравнения: только бусульфан в суммарной дозе 450 мг/м^2 и более (HR 0,14, 95% CI 0,03–0,55; $p < 0,0051$) и ломустин в дозе 411 мг/м^2 и более (HR 0,41, 95% CI 0,17–0,98; $p < 0,046$) значимо снижали вероятность наступления беременности у женщин [18].

Аналогичные результаты получили C. Thomas-Teinturier и соавт. (2015), проанализировав данные о 105 женщинах, излеченных от злокачественных опухолей в детском возрасте (из них 21 – от ЛХ). В данном исследовании именно прокарбазин, а не ифосфамид или циклофосфамид приводил к уменьшению овариального резерва, числа антральных фолликулов и уровня антимюллерова гормона и увеличению уровня фолликулолестимулирующего гормона [23].

Наиболее чувствительными к лучевой терапии являются клетки в активной фазе деления по причине активной репликации ДНК. Ооциты – исключение из этого правила. Ооциты находятся в профазе I первого мейотического деления, однако при этом они чувствительны к воздействию излучения [24]. Эффективная

стерилизующая доза – доза фракционированной лучевой терапии, ведущая к необратимому повреждению яичников у 97,5% пациенток, уменьшается по мере взросления девочки. Так, при рождении эта доза составляет 20,3 Гр, в 10 лет – 18,4 Гр, в 20 лет – 16,5 Гр, в 30 лет – 14,3 Гр. Посредством математической модели В. Wallace и соавт. (2005) рассчитали возраст наступления преждевременной менопаузы у женщин, получавших лучевую терапию от 1 Гр до эффективной стерилизующей дозы в возрасте от 0 до 50 лет. Так, при получении одномоментно 3, 6, 9 или 12 Гр в возрасте 10 лет преждевременная менопауза наступит в 36,7, 26,5, 19,7 и 15,3 года соответственно [25].

Интересно, что пациентки, леченные по поводу ЛХ, у которых случилась согласно исследованию CCSS острая яичниковая недостаточность, чаще подвергались лучевой терапии на область живота и малого таза. Половина из них получила как минимум суммарную дозу в 10 Гр на область яичников. По результатам данного исследования воздействие прокарбазина и циклофосфамида в возрасте 13–20 лет и увеличение дозы лучевой терапии были независимыми факторами развития острого преждевременного истощения яичников.

Лучевая терапия на область малого таза у детей, помимо преждевременного истощения яичников, ведет к нарушению функционирования матки и придатков. Существует несколько патогенетических механизмов воздействия излучения на матку. Во-первых, лучевая терапия приводит к облитерации и склерозу кровеносных сосудов эндометрия и миометрия, что сопровождается уменьшением кровотока в матке. Снижение кровоснабжения эндометрия может при наступлении беременности отразиться в виде нарушения нормального функционирования плаценты, ухудшения маточно-плацентарного кровотока и, как следствие, нарушения роста и развития плода [26]. Во-вторых, повреждение миометрия вызывает уменьшение объема матки леченых девочек по сравнению со здоровыми сверстницами, нарушение эластичности матки, что может привести к преждевременным родам [27, 28]. В-третьих, лучевое повреждение железистого и стромального компонентов эндометрия с разрушением стволовых клеток базального слоя эндометрия вызывает истощение эндометрия, что ведет в будущем к нарушению имплантации плодного яйца [29].

W. Wallace и соавт. (1989) описали 38 пациенток, подвергшихся лучевой терапии на всю брюшную полость в детском возрасте в дозе суммарно 20–30 Гр, из них 27 пациенток во взрослом возрасте имели задержку полового развития, 10 – преждевременную менопаузу (медиана возраста 23,5 года). Среди этих у 38 пациенток не было рождения живых детей, все беременности завершались самопроизвольным абортom во втором триместре [30].

Помимо того, при вовлечении в поля облучения структур мозга (например, при облучении кольца Пирогова – Вальдейера) в дальнейшем возможны нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и, как следствие, полового развития [31].

В современном мире женщины стремятся получить образование, найти работу, в связи с чем увеличивается возраст первородящих. Нередко женщины, излеченные в детском возрасте от ЛХ, откладывают рождение ребенка на возраст старше 30 лет. Но исследования показывают, что возраст наступления беременности важен для таких пациенток: С.А. Sklar и соавт. (2006) показали, что, если у пациенток, леченных в детском возрасте от злокачественных опухолей, беременность не наступила до 30 лет, шансы на ее самостоятельное наступление к 45 годам значительно снижаются в сравнении с их здоровыми братьями и сестрами [32]. В связи с этим таких пациенток целесообразно консультировать заранее, обсуждая вопросы сохранения ткани яичника до наступления преждевременного истощения яичников [33].

Побочные эффекты лечения лимфомы в детском возрасте (ХТ и ЛТ) выражаются не только в физических, но и психологических проблемах (снижение качества жизни, слабость, усталость, нарушения памяти), что, в свою очередь, ведет к снижению либидо и опосредованно, вероятно, влияет на фертильность [34, 35].

СПОСОБЫ СОХРАНЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ ДЕВОЧЕК

Как уже упоминалось выше, мейнстримом в терапии ЛХ у детей является концепция риск-адаптированной терапии. Она основывается на выборе режима лечения в зависимости от наличия факторов риска, распространения болезни, пола, возраста, ответа опухоли на первую линию лечения. Благодаря рациональному использованию химио- и лучевой терапии возможно снижение риска возникновения гонадной токсичности.

На данный момент нет четких рекомендаций по использованию оральных контрацептивов и аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) в целях сохранения фертильности у пациенток, получающих гонадотоксичную химиотерапию по поводу ЛХ, ни для взрослых женщин, ни для детей.

В настоящее время ведутся исследования, в том числе немецкой кооперативной группой по изучению ЛХ у детей, об эффективности гормональной контрацепции с целью предотвращения повреждения яичников. Данные завершенных исследований разнятся: одни исследования говорят об эффективности оральных контрацептивов – аГнРГ для защиты яичников (2014), другие – об абсолютной неэффективности этих препаратов [36–38].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO – [E]uropean [S]ociety for [M]edical [O]ncology) и Американского общества клинической онкологии (ASCO – [A]merican [S]ociety of [C]linical [O]ncology) использование аГнРГ не может считаться надежным методом сохранения фертильности [39]. Более того, полная овариальная супрессия не возникает в течение нескольких недель после первого применения препарата, требуется более месяца для того, чтобы развилось лекарственное действие, а для пациентов с ЛХ столь длительная отсрочка лечения часто не

возможна. Тем не менее аГнРГ могут быть использованы с целью прекращения менструаций и тем самым для снижения риска маточных кровотечений на фоне тромбоцитопении. Из значительных минусов данной группы препаратов можно выделить приливы и уменьшение костной плотности, что может отразиться на качестве жизни пациенток [40].

Согласно отчету немецкой кооперативной группы исследования ЛХ (в исследование вошли женщины от 16 до 40 лет), в целом вторичная аменорея чаще встречалась у женщин, не принимавших оральные контрацептивы, чем у тех, кто их принимал (44,1% против 10,1%, $p < 0,0001$). Но при терапии ранних стадий ЛХ с благоприятным прогнозом (схемы COPP/ABVD, BEACOPP базовый ± лучевая терапия на bulky либо резидуальную опухоль) применение оральных контрацептивов статистически незначительно повышало вероятность аменореи по сравнению с теми, кто их не принимал, тогда как при терапии распространенных стадий ЛХ ($p < 0,0001$) либо при терапии женщин старше 30 лет ($p = 0,0065$) применение оральных контрацептивов статистически достоверно снижало вероятность развития вторичной аменореи после завершения лечения [12].

На основании рекомендаций ESMO и ASCO для женщин единственным надежным методом сохранения фертильной функции является криоконсервация ооцитов и эмбрионов до начала противоопухолевой терапии [39, 40]. Однако применение данных технологий имеет ряд затруднений в случаях с детьми. Во-первых, эти методики применимы только для девочек после наступления полового созревания. А во-вторых, использование криоконсервации эмбрионов предполагает наличие партнера, что, вероятнее всего, не осуществимо у детей. Кроме того, оба этих метода требуют гормональной стимуляции и отсрочки начала лечения, поэтому не могут быть предложены молодым девушкам, терапия которых должна начинаться незамедлительно [41].

Существуют достаточно эффективные, но все еще экспериментальные методики сохранения фертильности у детей. В случае необходимости лечить интенсивно распространенные стадии ЛХ у девочек возможно рассмотреть заморозку ткани яичника до начала лечения, хранение ее с последующей имплантацией в организм женщины. Минусом данной манипуляции является инвазивность, необходимость выполнять ее под наркозом; плюсом – процедуру можно выполнять, по сообщениям некоторых авторов, уже с первого года жизни девочки [41].

Процедура криоконсервации ткани яичника состоит из нескольких этапов. После забора образец ткани доставляют в лабораторию, где он гистологически исследуется на наличие любых фолликулов и опухолевых клеток. Далее производится аспирация найденных фолликулов и удаление опухолевых клеток, если таковые имеются [42, 43]. Даже незрелые фолликулы, полученные от девочек до начала полового созревания, могут быть аспирированы, выращены *in vitro* и заморожены для последующего использования [42]. Ткань яичника помещается в раствор криопротектора и постепенно в про-

граммном замораживателе охлаждается до температуры -140°C . Только после этого образец может быть помещен для хранения в жидкий азот при температуре -196°C [44]. Первое сообщение о наступившей беременности после реимплантации размороженной ткани яичника опубликовано в 2004 г. в Бельгии [45]. В России первая подобная работа появилась в 2015 г.: были опубликованы данные об успешно наступившей беременности после ортотопической имплантации ткани яичника женщине 27 лет, перенесшей высокодозную химиотерапию ЛХ в 24 года [46].

На сегодняшний день нет данных о рождении живых детей после трансплантации ткани яичника взрослой женщине, взятой и замороженной у нее в детстве, так как участницы подобных исследований еще не вступили в репродуктивный возраст [40].

Что касается вопроса сохранения репродуктивной функции у девочек до наступления возраста полового созревания, препубертатный возраст сам по себе не является защитой от токсичного воздействия химиопрепаратов и лучевой терапии. Вместе с тем по результатам исследований девочки, перенесшие высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, после наступления менархе имели более тяжелые повреждения репродуктивной системы, чем девочки до наступления менархе [47]. Так, по результатам исследования М. Matsumoto и соавт. (1999) из 18 девочек, перенесших трансплантацию костного мозга до наступления менархе, менструации начались у 14 пациенток. При этом авторы отмечают, что включение высокодозного циклофосфида в дозе 200 мг/кг или высокодозного этопозида 50–60 мг/кг к тотальному облучению всего тела не добавило отрицательного влияния на функцию яичников (которую оценивали при помощи уровня фолликулостимулирующего гормона). В итоге авторы сделали вывод, что наибольшим отрицательным влиянием на репродуктивную функцию девочек обладает именно лучевая терапия [48].

Методики экранирования яичников, применяемые у взрослых женщин при облучении пахово-подвздошной зоны, технически не выполнимы у детей [25]. Транспозиция яичников – метод, предполагающий перенос яичников за пределы поля облучения. Впервые транспозиция яичников при терапии ЛХ была описана в 1970 г. исследователями из Стэнфордского университета [49]. Она может быть выполнена посредством лапаротомии, лапароскопии [50]. А. Fernandes-Pineda и соавт. (2018) опубликовали исследование, в котором 127 пациенток, леченных от ЛХ в детском возрасте, были разделены на 2 группы: первой группе перед лучевой терапией выполнялась транспозиция яичников, а второй – нет. Обе группы получали химиотерапию с применением алкилирующих препаратов. По результатам транспозиция яичников в отдаленной перспективе не давала преимуществ в виде уменьшения частоты возникновения преждевременного истощения яичников и патологии беременности [50]. Кроме того, данная методика не уменьшала отрицательное воздействие лучевой терапии на матку, а

лучевые повреждения матки могут, как сказано выше, оказывать негативные последствия на исход последующей беременности. Транспозиция яичников не защищала от воздействия химиотерапии, являющейся основным видом лечения ЛХ у детей [51]. Учитывая потенциально больший урон яичникам от лучевой терапии, нежели от химиотерапии, данную методику возможно рассматривать с целью защиты фертильной функции у девочек до начала лучевой терапии.

СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ УЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Женщины одного возраста могут иметь различный репродуктивный потенциал, зависящий от различных факторов. Понятие овариального резерва рассматривает репродуктивный потенциал как функцию количества и качества оставшихся ооцитов. Сниженный овариальный резерв описывает женщин репродуктивного возраста, имеющих регулярные менструации, фертильность которых снижена по сравнению с женщинами того же возраста. Уменьшение овариального резерва отличается от менопаузы или преждевременного истощения яичников. Восстановление менструального цикла после завершения комбинированной терапии ЛХ не гарантирует успех в наступлении беременности в будущем [12]. Как уже упоминалось выше, потеря ооцитов у пациентов, получавших терапию ЛХ в детстве, связана с воздействием системной химиотерапии, облучением таза. Согласно рекомендациям Американского общества репродуктивной медицины, одним из показаний для оценки овариального резерва является химиотерапия и лучевая терапия на область малого таза в анамнезе. Тесты для оценки овариального резерва можно разделить на биохимические и ультразвуковые. К ультразвуковым тестам относится подсчет числа фолликулов и объема яичников посредством трансвагинального ультразвукового исследования. К биохимическим – измерение уровня эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона в дни цикла 2–5, измерение уровня антимюллерова гормона в сыворотке крови, измерение уровня ингибина В, а также провокационная проба с кломифеном. Снижение числа фолликулов при ультразвуковом исследовании является достоверным маркером преждевременного истощения яичников [52]. Кроме того, уменьшение числа фолликулов в яичниках отражается в виде снижения концентрации АМГ и ингибина В. Изменение уровня ингибина В ведет к увеличению секреции ФСГ гипофизом и, как следствие, его уровня в крови.

Поскольку уровень АМГ не зависит от фазы цикла и уровня других гормонов, он является удобным маркером определения овариального резерва женщины.

R. Van Beek и соавт. (2007) представили результаты исследования, в котором приняли участие 32 женщины, леченные в детском возрасте от ЛХ с использованием химиотерапии по схемам ABVD и MOPP. Во взрослом воз-

расте им оценивали уровни ЛГ, ФСГ, ингибина В и АМГ. Группой сравнения выступили здоровые женщины. По результатам у пациенток, получавших химиотерапию по схеме МОРР, зафиксированы более высокие уровни ФСГ и ниже сывороточные уровни ингибина В и АМГ по сравнению со здоровыми женщинами (ФСГ 17 Ед/л против 6 Ед/л ($p \leq 0,05$); ингибин В 23 нг/л против 112,5 нг/л ($p \leq 0,01$); АМГ 0,39 г/л против 2,1 г/л ($p \leq 0,01$)). По мнению авторов, женщины, получавшие в детском возрасте

химиотерапию по схеме МОРР, имеют более низкий овариальный резерв, нежели здоровые женщины, при этом АМГ является наиболее чувствительным маркером, отражающим уменьшение овариального резерва [33].

По данным других авторов, в качестве скринингового маркера для оценки гонадотоксического действия химиолучевой терапии, причем и у девочек, и у мальчиков, можно использовать сочетание ингибина В и ФСГ [53]. 

Поступила/Received 23.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2016;4(91):434–442.
2. Smith R.S., Chen Q., Hudson M.M., Link M.P., Kun L., Weinstein H. et al. Prognostic Factors for Children With Hodgkin's Disease Treated With Combined-Modality Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2003;10(21):2026–2033.
3. Vecchi V., Pileri S., Burnelli R., Bontempi N., Comelli A., Testi A.M. et al. Treatment of pediatric Hodgkin disease tailored to stage, mediastinal mass, and age an Italian (AIEOP) Multicenter Study on 215 patients. *Cancer.* 1993;6(72):2049–2057.
4. Weiner M.A., Leventhal B.G., Marcus R., Brecher M., Ternberg J., Behm F.G. et al. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1991;9(9):1591–1598.
5. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R., Massey V., McCarten K., Perkins S. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2011;9(117):2596–603.
6. Tebbi C.K., Mendenhall N., London W.B., Williams J.L., de Alarcon P.A., Chauvenet A.R. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2006;2(46):198–202.
7. Schellong G., Pötter R., Brämswig J., Wagner W., Prott F.J., Dörffel W. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1999;12(17):3736–3744.
8. Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Колыгин Б.А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05. *Детская онкология.* 2007;3-4:16. [Kuleva S.A., Anishkin M.Yu., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and teenagers: effectiveness of the risk-adapted protocol SPbLH-05. *Pediatric oncology [Detskaja onkologija]*. 2007;3-4:16.] (in Russ.)
9. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. *Клин. онкогематол.* 2013;3:258–273. [Vinokurov A.A. Hodgkin's lymphoma and problems of reproduction in men. *Klin. onkohematol. [Klin. onkohematol.]*. 2013;3:258–273.] (in Russ.)
10. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M., Schwartz C.L., Castellanos M.E., Dieckmann K. et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2015;27(33):2975–2985.
11. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J. Clin. Oncol.* 2010;23(28):3680–3686.
12. Behringer K., Breuer K., Reineke T., May M., Nogova L., Klimm B. Secondary Amenorrhea After Hodgkin's Lymphoma Is Influenced by Age at Treatment, Stage of Disease, Chemotherapy Regimen, and the Use of Oral Contraceptives During Therapy: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005;30(23):7555–7564.
13. Petraglia F., Hartmann B., Luisi S., Florio P., Kirchengast S., Santuz M. et al. Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhea and evidence of high levels of activin A in women with hypothalamic amenorrhea. *Fertil. Steril.* 1998;5(70):907–912.
14. Yamoto M., Imai M., Otani H., Nakano R. Serum levels of inhibin A and inhibin B in women with normal and abnormal luteal function. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1997;89(5):773–776.
15. Паныша Л.И., Балашов Д.Н., Тюльпачов А.Н., Скоробогатова Е.В., Курникова Е.Е., Сворцова Ю.В. и др. Половое развитие и функция гонад у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием различных режимов кондиционирования. *Онкогематология.* 2009;2:61–69. [Panysha L.I., Balashov D.N., Tulpakov A.N., Skorobogatova E.V., Kurnikova E.E., Skvortsova Yu.V. et al. Sexual development and gonadal function in children and adolescents after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells using different conditioning modes. *Oncohematology [Onkogematologija]*. 2009;2:61–69.] (in Russ.)
16. Vet A., Laven J.S., de Jong F.H., Themmen A.P., Fauser B.C. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil. Steril.* 2002;2(77):357–362.
17. Brämswig J.H., Riepenhausen M., Schellong G. Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. *Lancet Oncol.* 2015;6(16):667–675.
18. Chow E.J., Stratton K.L., Leisenring W.M., Oeffinger K.C., Sklar C.A., Donaldson S.S. et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2016;5(17):567–76.
19. Oktem O., Kim S.S., Selek U., Schatmann G., Urman B. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers. *Oncologist.* 2018;2(23):214–224.
20. Meirou D., Dor J., Kaufman B., Shrim A., Rabinovici J., Schiff E. et al. Cortical fibrosis and blood-ves-
21. sels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum. Reprod.* 2007;6(22):1626–1633.
22. Kalich-Philosoph L., Roness H., Carmely A., Fishel-Bartal M., Ligumsky H., Paglin S. et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and burnout prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci. Transl. Med.* 2013;5(185):185ra62.
23. Himelstein-Braw R., Peters H., Faber M. Morphological study of the ovaries of leukemic children. *Br. J. Cancer.* 1978;38(1):82–87.
24. Thomas-Teinturier C., Allodji R.S., Svetlova E., Frey M.A., Oberlin O., Millischer A.E. et al. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. *Hum. Reprod.* 2015;6(30):1437–1446.
25. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;3(62):738–744.
26. Hawkins M.M., Smith R.A. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: Probable effects of abdominal irradiation. *Int. J. Cancer.* 1989;3(43):399–402.
27. Larsen E.C., Schmiegelow K., Rechnitzer C., Loft A., Müller J., Andersen A.N. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2004;1(83):96–102.
28. Knopman J.M., Papadopoulos E.B., Grifo J.A., Fino M.E., Noyes N. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood. *Lancet Oncol.* 2010;5(11):490–498.
29. Teh W.T., Stern C., Chander S., Hickey M. The Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–8.
30. Wallace W.H., Shalet S.M., Crowne E.C., Morris-Jones P.H., Gattamaneni H.R. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis. *Clin. Oncol.* 1989;2(1):75–79.
31. Chemaitilly W., Sklar C.A. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010;3(17):141–159.
32. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P., Whitton J., Stovall M., Kasper C. Premature Menopause in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006;13(98):890–896.
33. Beek R.D., van den Heuvel-Eibrink M.M., Laven J.S., de Jong F.H., Themmen A.P., Hakvoort-Cammel F.G. et al. Anti-Müllerian Hormone Is a Sensitive Serum Marker for Gonadal Function in Women Treated for Hodgkin's Lymphoma during Childhood. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2007;10(92):3869–3874.

34. Johannsdottir I.M.R., Hamre H., Fosså S.D., Loge J.H., Drolsum L., Lund M.B. et al. Adverse Health Outcomes and Associations with Self-Reported General Health in Childhood Lymphoma Survivors. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2017;6(3):470-476.
35. Rach A.M., Crabtree V.M., Brinkman T.M., Zeltzer L., Marchak J.G., Srivastava D. Predictors of fatigue and poor sleep in adult survivors of childhood Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Cancer Surviv.* 2017;2(1):256-263.
36. Mastro L., Ceppi M., Poggio F., Bighin C., Peccatori F., Demeestere I. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat. Rev.* 2014;5(40):675-683.
37. Behringer K., Wildt L., Mueller H., Mattle V., Ganitis P., van den Hoonaard B. et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann. Oncol.* 2010;10(21):2052-2060.
38. Elgindy E.A., El-Haieg D.O., Khorshid O.M., Ismail E.I., Abdelgawad M., Sallam H.N. et al. Gonadotropin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2013;1(121):78-86.
39. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013;6(24):160-170.
40. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N., Brennan L., Magdalinski A.J., Partridge A.H. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013;19(31):2500-2510.
41. Michaeli J., Weintraub M., Gross E., Ginosar Y., Ravitsky V., Eizenman E. et al. Fertility Preservation in Girls. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012;2012:1-10.
42. Revel A., Revel-Vilk S., Aizenman E., Porat-Katz A., Safran A., Ben-Meir A. et al. At what age can human oocytes be obtained? *Fertil. Steril.* 2009;2(92):458-463.
43. Meirou D., Hardan I., Dor J., Fridman E., Elizur S., Ra'anani H., Slysarevsky E. et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum. Reprod.* 2008;5(23):1007-1013.
44. Hovatta O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue. *Reprod. Biomed. Online.* 2005;6(10):729-734.
45. Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D., Jadoul P., Pirard C., Squifflet J., Martinez-Madrid B. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364(9443):1405-1410.
46. Лапина Е.Н., Лапина Е.Н., Быстрова О.В., Калугина А.С., Лисянская А.С., Татищева Ю.А. и др. Первая беременность в России после трансплантации криоконсервированной ткани яичника пациентке с лимфомой Ходжкина (описание случая). *Проблемы репродукции.* 2015;3(21):63. [Лапина Е.Н., Лапина Е.Н., Быстрова О.В., Калугина А.С., Лисянская А.С., Татищева Ю.А., et al. First pregnancy in Russia after transplantation of cryopreserved ovarian tissue to a patient with Hodgkin lymphoma (case description). *Reproduction problems [Problemy reprodukcii].* 2015;3(21):63.] (in Russ.)
47. Sanders J.E., Buckner C.D., Amos D., Levy W., Appelbaum F.R., Doney K. et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1988;5(6):813-818.
48. Matsumoto M., Shinohara O., Ishiguro H., Shimizu T., Hattori K., Ichikawa M. et al. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 1999;5(80):452-454.
49. Trueblood H.W., Enright L.P., Ray G.R., Kaplan H.S., Nelsen T.S. Preservation of ovarian function in pelvic radiation for Hodgkin's disease. *Arch. Surg.* 1970;100(3):236-237.
50. Fernandez-Pineda I., Davidoff A.M., Lu L., Rao B.N., Wilson C.L., Srivastava D.K. et al. Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2018;e27232.
51. Oktom O., Oktay O. Preservation of Menstrual Function in Adolescent and Young Females. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008;1(1135):237-243.
52. Gabrielle G.J., Broekmans F.J., Dorland M., Habbema J.D., Looman C.W., te Velde E.R. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil. Steril.* 1999;5(72):845-851.
53. Crofton P.M., Thomson A.B., Evans A.E., Groome N.P., Bath L.E., Kelnar C.J. Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer? *Clinical endocrinology.* 2003;3(58):296-301.



www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the official website of the journal 'Remedium'. The header includes the journal's logo and name. Below the header, there are navigation links for 'описание/abstract', 'архив/archives', 'подписка/subscription', and 'редакция/editorial'. A central section titled 'новости' (news) lists recent articles with dates and brief descriptions. To the right, there is a section for the 'Анонс выпуска' (issue announcement) for the 2017 year. At the bottom, there is an 'Архив номеров' (archive of issues) section with a grid of buttons for each year from 2002 to 2017. The website is designed with a green and white color scheme.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку 10% на любой подписной комплект

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



Стационарозамещающие технологии: АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ
МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения



- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии