



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 12

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ПОЛИКЛИНИКА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru



декскетопрофен Дексалгин®

Скорая помощь при острой боли^{*,1}



 **Выраженный
обезболивающий эффект³**

 **Быстрое начало
действия^{*, 1, 2}**

 **Хорошая
переносимость⁴**

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин® (раствор для в/в и в/м введения):

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 кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин); 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 невраксиального 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. Barbanof 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

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-03-2019-v1-press. Одобрено 07.05.2019. Срок использования до 07.05.2021.

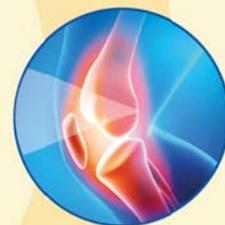
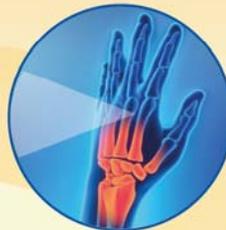
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;
<http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

нимесулид Нимесил®



- ➊ Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,2}
- ➋ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- ➌ Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}
- ➍ 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, Inflammofarmacology 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., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
- * гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и 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**



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»



FOUNDER AND PUBLISHER:
REMEDIUМ GROUP LLC

Главный редактор:

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

Шеф-редактор: Александр Хитров

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

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

Тел./факс: (495) 780-34-25/26 (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.

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

Номер подписан в печать 26 июля 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019

Editor in Chief:

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

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

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

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler ©

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

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

The Issue was sent to the printer on July 26, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

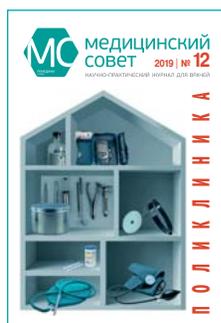
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© 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.

**НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ****КАРДИОЛОГИЯ****В.С. ПЕТРОВ**

Распространенность эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца

НЕВРОЛОГИЯ**Э.З. ЯКУПОВ**

Купирование болевых синдромов. Новый взгляд на старую проблему?

О.А. ШАВЛОВСКАЯ

Лечение пациента с болью в нижней части спины

Н.Н. КОБЕРСКАЯ

Роль митохондриальной дисфункции при болезни Альцгеймера

И.В. БОРОДУЛИНА, А.П. РАЧИН

Патогенетические подходы к терапии обострения хронической боли в спине: описание клинического случая

Е.В. ЦАРЕВА

Нарушения сна у жителей мегаполиса

БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР**В.М. СВИСТУШКИН, Э.В. СИНЬКОВ**

Эффективный контроль симптомов у пациентов с аллергическим ринитом

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, В.А. СИМСОВА

Эбастин в лечении больных аллергическим ринитом

В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, А.В. МЕРКУШИНА, М.Г. ДЕДОВА

Использование фитопрепаратов в профилактике и лечении патологии дыхательных путей

Ю.Г. БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ, А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, А.Г. РОМАНОВСКИХ, И.П. СМИРНОВ

Еще раз о проблеме легкой бронхиальной астмы

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**В.Д. ОСТАПИШИН, В.А. КАРГАЕВ**

Принципы составления программ медицинской реабилитации

Р.Г. МЯЗИН

НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии

И.Г. ПАХОМОВА, Е.Ю. ПАВЛОВА

Возможности назначения лансопрозола в практике врача амбулаторного звена

6

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS**CARDIOLOGY****Vadim S. PETROV**

Prevalence of endothelial dysfunction and dyslipidemia in patients with chronic rheumatic heart disease

14

NEUROLOGY

20

Eduard Z. YAKUPOV

Relief of pain syndromes. New insight into the old problem?

20

25

Olga A. SHAVLOVSKAYA

Treating a patient with lower back pain

34

Nadezhda N. KOBERSKAYA

The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease

42

Irina V. BORODULINA, Andrei P. RACHIN

Pathogenic approaches to the treatment of acute exacerbation of chronic back pain: a clinical case report

48

Elena V. TSAREVA

Sleep disorders in metropolitan residents

BRONCHOPULMONOLOGY, OTORHINOLARYNGOLOGY

54

Valery M. SVISTUSHKIN, Eduard V. SINKOV

Effective control of symptoms at patients with allergic rhinitis

58

Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Nina A. MIROSHNICHENKO, Viktoria A. SIMSOVA

Ebastine in the treatment of patients with allergic rhinitis

64

Valery M. SVISTUSHKIN, Galina N. NIKIFOROVA, Anastasiya V. MERKUSHINA, Maria G. DEDOVA

The use of herbal remedies in the prevention and treatment of pathology of the respiratory tract

70

Yuliya G. BELOTSERKOVSKAYA, Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Anna G. ROMANOVSKIKH, Igor P. SMIRNOV

Problem of mild bronchial asthma revisited

GASTROENTEROLOGY

78

Vladimir D. OSTAPISHIN, Vladimir A. KARGAEV

Principles of medical rehabilitation programs design

82

Roman G. MYAZIN

Nafld and cardiovascular risks: clinic, diagnostic, features of therapy

87

Inna G. PAKHOMOVA, Elena Yu. PAVLOVA

Possibilities for prescribing lansoprazole in the outpatient practice

РЕВМАТОЛОГИЯ**М.С. ЕЛИСЕЕВ, А.М. НОВИКОВА**

Мочевая кислота, подагра и сердечнососудистые заболевания: перспективы применения уратснижающих препаратов

А.В. НАУМОВ, В.И. МОРОЗ, Н.О. ХОВАСОВА, Т.М. МАНЕВИЧ, М.М.-Б. БАЛАЕВА, Д.В. ДЕМЕНОК, О.Н. ТКАЧЕВА

Хроническая боль в пожилом возрасте: фокус на саркопению

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**Л.В. КОНДРАТЬЕВА**

Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2-го типа. Время новых решений

Н.В. КУРИЦЫНА, Ю.В. ЛАВРИЩЕВА, В.Ю. ЧЕРЕБИЛЛО, О.Л. БОРИСКИНА, Е.Н. ГРИНЕВА

Прогностические критерии ремиссии гиперкортицизма после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга

ДЕРМАТОЛОГИЯ**И.В. РЫЧКОВА, О.А. ПРИТУЛО**

Эффективность устекинумаба в терапии больных псориазом с метаболическими нарушениями

И.В. ХАМАГАНОВА, А.А. ЦЫКИН

Раствор тербинафина 1% пленкообразующий в терапии у пациентов, длительно страдающих микозами стоп

ГИНЕКОЛОГИЯ**А.А. БАЛУШКИНА, В.Л. ТЮТЮННИК, Н.Е. КАН, О.А. ПУСТОТИНА, Г.В. МОСКАЛЕВА**

Новые тенденции в профилактике и лечении послеродового мастита и лактостаза

Н.А. БУРАЛКИНА, О.В. ШАБАЛОВА

Вульвовагинальный кандидоз: этиология, патогенез, диагностика, лечение

А.Л. ТИХОМИРОВ, С.И. САРСАНИЯ

Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов

ФЛЕБОЛОГИЯ**М.Н. КУДЫКИН**

Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей

УРОЛОГИЯ**К.В. КУМАЧЁВ, Л.А. ЛОГВИНОВ**

Эффективность экстракта простаты в лечении больных хроническим простатитом, обусловленным внутриклеточными патогенами

ПРАКТИКА**И.Н. АНТОНОВА, А.П. ГРИГОРЬЯНЦ, В.С. НИКИТИН, А.А. ГРИГОРЬЯНЦ**

Влияние дефицита витамина D на характер течения воспалительных и репаративных процессов челюстно-лицевой области

ДИССЕРТАНТ**М.А. МОКРОНОСОВА, Д.Г. ДЕНИСОВ, Т.М. ЖЕЛТИКОВА**

Климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D (25(OH)D) у пациентов в России

RHEUMATOLOGY

93

Maxim S. ELISEEV, Aleksandra M. NOVIKOVA

Uric acid, gout and cardiovascular diseases: prospects for the use of urate-lowering medications

106

Anton V. NAUMOV, Viktoria I. MOROZ, Natalia O. KHOVASOVA, Tatyana M. MANEVICH, Madina M.-B. BALAEVA, Dmitri V. DEMENOK, Olga N. TKACHEVA

Chronic pain in older people: focus on sarcopenia

ENDOCRINOLOGY

115

Larisa V. KONDRATYEVA

Early combination therapy for type 2 diabetes. Time for new decisions

122

Natalia V. KURITSYNA, Yulia V. LAVRISHCHEVA, Vladislav Yu. CHEREBILLO, Olga L. BORISKINA, Elena N. GRINEVA

Prognosis criteria for remission of hypercorticism after transsphenoidal endoscopic adenectomy in patients with Cushing's disease

DERMATOLOGY

128

Irina V. RYCHKOVA, Olga A. PRYTULO

Efficiency ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis with metabolic disorders

132

Irina V. HAMAGANOVA, Alexey A. TSYKIN

1% film-forming terbinafine solution in therapy in patients with long-lasting foot mycoses

GYNECOLOGY

136

Anna A. BALUSHKINA, Victor L. TYUTYUNNIK, Natalia E. KAN, Olga A. PUSTOTINA, Galina V. MOSKALEVA

New trends in prevention and treatment of postpartum mastitis and lactostasis

142

Nataliya A. BURALKINA, Olga V. SHABALOVA

Vulvovaginal candidiasis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

146

Alexander L. TIKHOMIROV, Svetlana I. SARSANIA

Compliance in the treatment of vaginal dysbiosis

PHLEBOLOGY

153

Maxim N. KUDYKIN

Treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities

UROLOGY

160

Kirill V. KUMACHEV, Leonid A. LOGVINOV

Efficacy of prostate extract in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by intracellular pathogens

PRACTICE

166

Irina N. ANTONOVA, Artur P. GRIGORIANTS, Vladimir S. NIKITIN, Artem A. GRIGORIANTS

Influence of vitamin D deficiency on progression of inflammation and reparative healing in patients with orofacial region diseases

DISSERTANT

171

Marina A. MOKRONOSOVA, Dmitry G. DENISOV, Tatyana M. ZHELTIKOVA

Climategeographic and seasonal specific features of vitamin D (25(OH)D) status in patients in Russia

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Российский научный центр рентгенодиагностики (Москва, Россия)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Буралкина Н.А., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Вавина О.В., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Гарщенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия)

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Дурина Э.Р., к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия)

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Козаченко А.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Научно-исследовательский институт клинической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (Москва, Россия)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Приходько А.М., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Семглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российской общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Сметник А.А., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Сыркашева А.Г., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия)

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; Институт диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (Москва, Россия)

Шляhto Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Юрeнeвa С.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия)



EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr.Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia)

Alekseeva L.I., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Reumatology (Moscow, Russia)

Antsiferov M.B., Acad. of RANS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Apolikhina I.A., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Ashrafyan L.A., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honoured Doctor of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Radiology (Moscow, Russia)

Bogachev V.Yu., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Blokhin B.M., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Buralkina N.A., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov (Moscow, Russia)

Vavina O.V., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov (Moscow, Russia)

Garashchenko T.I., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Gasilina E.S., Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia)

Goncharova O.V., Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Durinyan E.R., Cand. of Sci. (Med.), Assistant Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov (Moscow, Russia)

Zakharova I.N., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Il'ina N.I., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia)

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Kozachenko A.V., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov (Moscow, Russia)

Kryukov A.I., Dr. of Sci., Prof., Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia)

Maev I.V., Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Mel'nikova I.Yu., Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Mel'nichenko G.A., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Research Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

Mizernitskii Yu.L., Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia)

Minushkin O.N., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

Mkrumyan A.M., Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Nasonov E.L., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Nikitina I.L., Dr. of Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

Nikiforov V.S., Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Nedogoda S.V., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Parfenov V.A., Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Prilepskaya V.N., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honoured Worker of Science of RF, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov (Moscow, Russia)

Prikhod'ko A.M., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Rachin A.P., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia)

Rusakov I.G., Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Ryazantsev S.V., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Svistushkin V.M., Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Serov V.N., Acad. of RAS, Cand. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Smetnik A.A., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov (Moscow, Russia)

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Syrkasheva A.G., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Taranushenko T.E., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia)

Khashukoeva A.Z., Dr. of Sci. (Med.), Pirogov Russian Research Medical University (Moscow, Russia)

Khil'kevich E.G., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Shestakova M.V., Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Endocrinology; Diabetes Institute, National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

Yureneva S.V., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov (Moscow, Russia)

Yavelov I.S., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia)



XVIII городская научно-практическая конференция

Эндокринные аспекты

в педиатрии

12-13 ноября

2019

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XVIII Городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии».

Конференция организована в рамках ежегодного цикла мероприятий по направлению «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Основные темы конференции

Симпозиум 1.

Детская эндокринология Москвы: вчера, сегодня, завтра

Симпозиум 2,3.

Льготное лекарственное обеспечение пациентов с эндокринными заболеваниями. Возможности федеральных учреждений при оказании медицинской помощи пациентам. Взаимодействие с региональными медицинскими организациями. Знать и не бояться.

Симпозиум 4.

Современные достижения в лечении сахарного диабета у детей и не только. Все решает технология?

Симпозиум 5,6.

Педиатрия и детская эндокринология. Актуальные вопросы современной клинической практики. Междисциплинарный подход.

Симпозиум 7,8.

Профессорский обход. «Трудный диагноз» в педиатрии и детской эндокринологии.

Симпозиум 9.

Круглый стол «Новые формы обучения и поддержки семей с детьми, страдающими сахарным диабетом в Москве».

Организация школ для педиатров по ведению детей и подростков, страдающих хроническими заболеваниями и новые формы пациентских школ для родителей. Вместе мы – сила.

Также на данной конференции запланированы ряд мероприятий – симпозиумов, мастер-классов, панельных дискуссий и др. в рамках подготовки к проведению 1 июня 2020 г. I педиатрического междисциплинарного Форума «Морозовские чтения» для медицинских специалистов, работающих с пациентами с рождения до 18 лет, и родителей пациентов по актуальным проблемам педиатрической практики.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие около 300 специалистов – детские эндокринологи, педиатры, реаниматологи, гинекологи, кардиологи, пульмонологи, инфекционисты, неврологи, хирурги, урологи, психологи, специалисты по лучевой диагностике, организаторы здравоохранения и врачи других специальностей, ведущие специалисты лучших детских клиник Москвы.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция лекарственных средств, средств диагностики и контроля, профилактики, продуктов лечебного питания, изделий медицинского назначения, медицинского и лабораторного оборудования, медицинской техники, сопутствующей продукции.

Организована on-line трансляция заседаний конференции, информация на сайте www.imfd.ru

Адрес проведения: Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время проведения: 12 и 13 ноября 2019 г. с 09:00 до 18:00

Посещение заседаний Конференции бесплатное, вход по пригласительным билетам

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцневская, д.25, стр.1

Тел./факс: (495) 797-62-92; (499) 750-07-27; (499) 750-07-47

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





I
ЙОД

D
ВИТАМИН

Метафолин*

ФОЛIEВАЯ КИСЛОТА
ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Fe
ЖЕЛЕЗО



НОВИНКА

**ЭЛЕВИТ
ПЕРВЫЙ ТРИМЕСТР**

**ПРАВИЛЬНОЕ
ФОРМИРОВАНИЕ
СЕРДЦА И МОЗГА
РЕБЕНКА**

*Правообладатель товарного знака Метафолин® – Мерк КГаА, Дармштадт, Германия.
Реклама L.RU.MKT.CC.02.2019.2586

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
БАД. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ





ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК

АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ

2019

Москва, Административное Здание по адресу:
ул. Новый Арбат, д. 36 (м. Смоленская).

12 сентября Сессия № 26: «Амбулаторная симуляционная технология»

Сессия получила подтверждение Комиссии по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для Непрерывного медицинского образования (НМО) и соответствует установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам сессии каждый участник получит ряд методических и других пособий РОО «Амбулаторный врач», разработанных с целью непрерывного повышения качества ведения амбулаторного приёма населения терапевтами поликлиник и врачами общей практики.
Количество кредитов – 6.



УЧАСТИЕ В СЕССИЯХ БЕСПЛАТНОЕ!

kafedrakf@mail.ru | reg@ambulatory-doctor.ru | +7 (495) 721-88-66 | ambulatory-doctor.ru

Свобода для ВАШИХ НОГ



ЭСКУЗАН®

Капли для укрепления сосудистой стенки вен

ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Венотонизирующее
- Противовоспалительное
- Ангиопротекторное

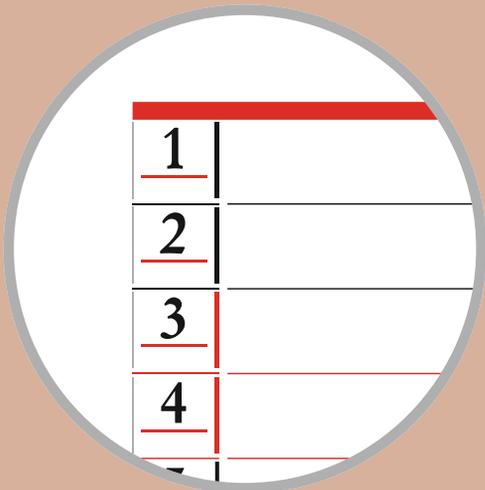


ЛЕЧЕНИЕ ОТЕКОВ, СУДОРОГ, БОЛЕЙ В НОГАХ



✓ ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ
ЮБИЛЕЙНАЯ
ОБЪЕДИНЕННАЯ

РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

Октябрь
2019



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая неделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Центре Международной Торговли (ЦМТ) по адресу:

Краснопресненская набережная, д. 12.

ВНИМАНИЕ!

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ ДВАДЦАТИ ПЯТОЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ ИЗМЕНИЛОСЬ!

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО».
Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.
Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.
Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

У ЛЮДЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ СКОРОСТЬ ИСТОНЧЕНИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА НАМНОГО ВЫШЕ НОРМЫ

Согласно недавнему исследованию, существует связь между массой тела и здоровьем головного мозга. Исследовательская группа из Майами показала, что у людей с увеличенной окружностью талии и высоким индексом массы тела (ИМТ) быстрее истончается кора головного мозга по сравнению с теми, у кого нормальный вес. Результаты исследования были опубликованы в журнале *Neurology*. У людей с ожирением к 60 годам головной мозг на 10 лет старше по сравнению с теми, у кого нормальная масса тела. В результате избыточной массы тела головной мозг стареет на десять лет быстрее. «Люди с большей окружностью талии и более высоким ИМТ чаще имеют более «старый» головной мозг», – объясняет профессор Татьяна Рундек, автор исследования. Это говорит о том, что ожирение связано с уменьшением количества серого вещества. Полученные данные, по мнению исследователей, также подчеркивают другие работы, которые показали, что показатели ИМТ в среднем возрасте связаны с риском развития расстройств памяти и мышления в более позднем возрасте. В исследовании приняли участие 1 289 человек со средним возрастом 64 года. В начале исследования измеряли ИМТ и окружность талии участников. Примерно через 6 лет исследовательская группа провела МРТ-сканирование головного мозга испытуемых, чтобы определить толщину коры головного мозга и объем мозга. 346 участников имели ИМТ менее 25, что считается нормальной массой тела. 571 человек имел избыточную массу тела; ИМТ между 25 и 30. У 372 человек старше 30 лет ИМТ указывал на ожирение.

Даже если исследователи включали другие факторы: высокое кровяное давление, потребление алкоголя и курение, более высокий ИМТ был явно связан с более тонкой корой. В среднем у людей с избыточной массой тела кора головного мозга была тоньше на 0,098 мм, чем у здорового человека; у людей с ожирением – даже на 0,207 мм. Как сообщает исследовательская группа, более тонкая кора головного мозга также является фактором риска болезни Альцгеймера. «У взрослых с нормальной массой тела скорость истончения коры головного мозга составляет от 0,01 до 0,10 мм в десятилетие», – объясняет Рундек. Полученные результаты подтверждают, что избыточная масса тела и ожирение могут ускорить старение мозга как минимум на 10 лет. Потеря массы тела может стать эффективной профилактической мерой, позволяющей дольше сохранять когнитивные способности в пожилом возрасте. «Учитывая рост числа людей с избыточной массой тела или ожирением во всем мире, а также трудности, с которыми сталкиваются многие люди в процессе похудения, это вызывает беспокойство для общественного здравоохранения», – резюмируют исследователи. Ограничение заключалось в том, что, как и во многих исследованиях пожилых людей, вполне возможно, что самые здоровые люди с большей вероятностью живут дольше, что может повлиять на результаты. Рундек отметила, что исследование не доказывает, что из-за дополнительной массы тела кора становится более тонкой; это только показывает корреляционную связь. Дальнейшие исследования должны показать, замедляет ли уменьшение массы тела истончение коры головного мозга. 

Леркамен® Лерканидипин Леркамен® Дуо Лерканидипин + Эналаприл



Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Lerc_3_2018_Print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2018

Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10, Леркамен® 20, МНН: лерканидипин. Фармакотерапевтическая группа: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. **Способ применения и дозы:** 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается индивидуально, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели последующая приема препарата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; ишемическая сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая левожелудочковая недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (креатинин менее 30 мкмоль/л); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозогалактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). **С осторожностью:** почечная недостаточность (КМ более 30 мкмоль/л); почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. **Побочные эффекты:** препарат хорошо переносится; нечастые эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (гиперемические спазмы, ощущение прилива крови к лицу, сердцебиение, снижение АД). Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-400705/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-400676/08 от 01.09.2008.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Дуо. Регистрационный номер: ЛП №001184. **МНН:** Лерканидипин + Эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг). Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприду или к любому другому ингибитору АПФ и другим БМКК производным дигидропиридина, а также к любому другому компоненту препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек (в том числе – в анамнезе); у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) на фоне применения препаратов, содержащих эналаприл; нестабильная стенокардия в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (креатинин менее 30 мкмоль/л), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая почечная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 (итраконазол, итразонол, эритромицин, ритонавир, тропикамидин), а также цизолоридом и грейфуловым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозогалактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца; левожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (креатинин более 30 мкмоль/л); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опат применения отпустите); почечная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/гранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. спондилит, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, антипсихотиками, прокаидами; одновременное применение с индукторами CYP3A4 (например, феноином, карбамазепином, рифампином); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими эналаприл; анксиолитический эффект при одновременном применении с анксиолитиками; анфилоидная реакция по типу анафилактической реакции по типу анафилаксии; пациенты нефрорной риска состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейфуловым соком. Препарат Леркамен® Дуо не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать только при параллельном приеме дозы монотерапии лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Дуо, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек; Нарушения общего характера: астения, усталость; Результаты лабораторных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Дуо. ЛП №001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

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

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНН

По лицензии Recordati
ООО «Берлин-Хеми/А. Менаринн»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10
Б/Ц «Башня на Набережной», блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>



Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.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

18+ Реклама

ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКА СТОПЫ ЗА 1 ПРИМЕНЕНИЕ*

Уникальная**
запатентованная
формула***



ЛАМИЗИЛ

* Инструкция по медицинскому применению препарата

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

*** Патент на изобретение 2417073 Противогрибковая композиция

Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлаксоСмитКляйн

АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», 123112, Россия, Москва, Пресненская наб., 10, тел.: +7(495) 777 98 50 | CHRUS/CHLAM/0010/18

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Распространенность эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца

В.С. ПЕТРОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Информация об авторе:

Петров Вадим Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(910) 642-58-96; e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования эндотелиальной функции (ЭФ) и липидного спектра у 114 пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) на протяжении 5 лет. Средний возраст пациентов составил $58,68 \pm 0,47$ года; мужчин 18 (15,8%) и женщин 96 (84,2%). Для изучения ЭФ использовался аппарат «Ангиоскан-01». Показатели индекса окклюзии по амплитуде были снижены у всех пациентов с ХРБС. Минимальные значения ЭФ в системе мелких резистивных артерий были у пациентов с I функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности: $1,39 \pm 0,07$, а максимальные с II ФК: $1,73 \pm 0,16$. В системе крупных проводящих артерий, наоборот, более выраженные изменения отмечены при II ФК ($-10,36 \pm 2,07$) и III ФК ($-8,94 \pm 2,23$), а наименьшие при I ФК ($1,46 \pm 6,69$). Индекс аугментации показывал высокую ригидность сосудистой стенки и имел тенденцию к снижению от группы с I ФК ($15,65 \pm 2,05\%$) к группе с III ФК ($13,06 \pm 2,35$), однако разница была статистически незначима. Значимо различались показатели возраста сосудистой стенки от $62,88 \pm 3,46$ года (I ФК) до $70,71 \pm 2,74$ года (III ФК). Значения общего холестерина ($5,14 \pm 0,12$ и $5,48 \pm 0,20$ мм/л, через 5 лет) и липопротеидов низкой плотности ($2,75 \pm 0,09$ и $2,72 \pm 0,12$ мм/л, через 5 лет) не изменялись. Таким образом, у пациентов с ХРБС имеются нарушения ЭФ как по крупным проводящим артериям (сдвиг фаз $-6,64 \pm 1,95$ и $-4,42 \pm 2,29$ мс, через 5 лет), так и в системе микроциркуляции (индекс окклюзии $1,40 \pm 0,09$ и $1,46 \pm 0,08$, через 5 лет) без значимой динамики на протяжении 5 лет наблюдения.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз, эндотелиальная дисфункция, окклюзионная проба

Для цитирования: Петров В.С. Распространенность эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2019;12:14-18. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-14-18>.

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

Prevalence of endothelial dysfunction and dyslipidemia IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

Vadim S. PETROV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 390026, Russia, Ryazan, Vysokovoltnaya St., 9

Author credentials:

Petrov Vadim Sergeevich – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(910) 642-58-96; e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

ABSTRACT

The article presents the results of the study of endothelial function (EF) and lipid spectrum in 114 patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD) during 5 years. The average age of the patients was 58.68 ± 0.47 years; 18 men (15.8%) and 96 women (84.2%). Angioscan-01 apparatus was used to study EF. The occlusion index amplitude was reduced in all patients with CRHD. The minimum values of EF in the system of small resistive arteries were in patients with I functional class (FC) of chronic heart failure: 1.39 ± 0.07 , and the maximum with II FC: 1.73 ± 0.16 . In the system of large conductive arteries, on the contrary, more pronounced changes are noted in II FC (-10.36 ± 2.07) and III FC (-8.94 ± 2.23), and the smallest in I FC (1.46 ± 6.69). The augmentation index showed high rigidity of the vascular wall and tended to decrease from the group with FC I ($15.65 \pm 2.05\%$) to the group with FC III (13.06 ± 2.35), but the difference was statistically insignificant. The age of the vascular wall varied significantly from 62.88 ± 3.46 years (I FC) to 70.71 ± 2.74 years (III FC). The values of total cholesterol (5.14 ± 0.12 and 5.48 ± 0.20 mm/L, after 5 years) and low-density lipoproteins (2.75 ± 0.09 and 2.72 ± 0.12 mm/L, after 5 years) did not change. Thus, patients with CRHD have EF disorders both in large conductive arteries (phase shift -6.64 ± 1.95 and -4.42 ± 2.29 ms, after 5 years) and in the microcirculation system (occlusion index 1.40 ± 0.09 and 1.46 ± 0.08 , after 5 years) without significant dynamics during 5 years of observation.

Keywords: chronic rheumatic heart disease, mitral stenosis, endothelial dysfunction, occlusion test

For citing: Petrov V.S. Prevalence of endothelial dysfunction and dyslipidemia in patients with chronic rheumatic heart disease. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:14-18. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-14-18>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы находятся на первом месте по вкладу в число фатальных и нефатальных событий [1]. В основе кардиоваскулярной патологии лежит дислипидемия и патология сосудистой стенки, для диагностики которых используются различные методы, в т. ч. оценка эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является одним из предикторов атеросклероза. Распространенность ЭД, по данным исследования «Меридиан-РО», может достигать 25,4% для крупных артерий и 20,4% для мелких артерий [2]. В некоторых работах ЭД даже рассматривается в качестве фактора риска смерти пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3].

Эндотелий не только выполняет функцию механического барьера между кровью и тканями организма, но и является регулятором сосудистого тонуса, принимает участие в пролиферации гладкомышечных клеток, процессах коагуляции и фибринолиза [4]. Одним из основных эндотелий-продуцирующих веществ является оксид азота (NO), образующийся в процессе окисления атома азота аминокислоты L-аргинина под действием изоферментов – NO-синтетазы. Выделяют три типа NO-синтетазы: нейрональная и эндотелиальная (регулируемые ионами кальция), а также индуцибельная. Последняя регулируется провоспалительными цитокинами: фактором некроза опухоли альфа, интерлейкином-6, интерлейкином-1 β . Синтезированный NO в конечном итоге вызывает снижение концентрации кальция, ослабление гладкой мускулатуры и вазодилатацию.

Основная масса исследования эндотелиальной дисфункции и дислипидемии посвящена пациентам с коронарным атеросклерозом и артериальной гипертензией. Работ, оценивающих состояние пациентов с приобретенными пороками сердца [5], в т. ч. изучающих эндотелиальную дисфункцию и распространенность атеросклероза у таких больных, немного. Хотя известно, что частота утолщения комплекса «интима/медиа» в сонных артериях у пациентов с аортальным стенозом достигает 95,5% против 66,6% исследуемых без поражения клапанов. Каротидный атеросклероз может достигать 69,6% против 42,2% у пациентов без клапанных пороков сердца [6, 7], а распространенность каротидного атеросклероза в популяции колеблется от 24,4% у женщин до 36,4% у мужчин [8]. При этом установлено, что ЭД в системе мелких резистивных артерий более чувствительна к наличию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а ЭД в средних артериях мышечного типа в большей степени связана с процессами стенозирующего атеросклероза.

Частота атеросклероза коронарных артерий при приобретенных стенозах, по литературным данным, колеблется

от 26,4% при митральном стенозе до 57,7% при аортальном стенозе. У пациентов с недостаточностью клапанов коронарный атеросклероз встречается с частотой 41,9% у больных с митральной недостаточностью и 44,4% у больных с аортальной недостаточностью [9]. Вместе с тем в ряде работ отмечается снижение частоты атеросклероза коронарных артерий в группе женщин с аортальным стенозом старше 76 лет [9]. Однако основное внимание в литературе уделяется оценке взаимосвязи приобретенного аортального стеноза и атеросклероза коронарных артерий [10, 11].

Таким образом, учитывая распространенность атеросклероза у пациентов с приобретенными клапанными пороками сердца, актуальным представляется изучение распространенности ЭД и дислипидемии у больных с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Целью исследования была оценка распространенности и динамики ЭД и дислипидемии за 5 лет у исследуемых с ХРБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 114 пациентов с ХРБС, подписавших информированное согласие и проходивших стационарное лечение в кардиологических отделениях областного кардиологического диспансера. В исследование включались пациенты с диагнозом «ХРБС», у которых на эхокардиографии имелись признаки митрального стеноза. Критерием исключения из исследования было отсутствие митрального стеноза, наличие стенокардии напряжения, а также оперативная коррекция порока в анамнезе или имплантация кардиостимулятора.

Средний возраст пациентов составил $58,68 \pm 0,47$ года; мужчин 18 (15,8%) и женщин 96 (84,2%). Рост исследуемых составил $163,5 \pm 0,5$ см, масса тела $77,4 \pm 0,86$ кг. Курили на момент оценки 10 пациентов (8,8%). Пациенты с сахарным диабетом составили 6,5%, с артериальной гипертензией – 43,7%.

С целью объективизации функционального класса (ФК) ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы, проводившийся по стандартной методике. Исследуемых с IV ФК ХСН в исследовании не было. Исходно исследуемые по данным теста 6-минутной ходьбы относились к II ФК ХСН, средняя дистанция составила $322,30 \pm 6,85$ м.

Пациенты принимали стабильную терапию, влияющую на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и включающую ингибиторы АПФ и β -блокаторы. Терапия была стабильной, дозы препаратов не менялись. Из β -блокаторов чаще использовался метопролол – 66,7%, реже бисопролол – 16,7%, карведилол – 5,6% и небиволол – 5,6%. Из иАПФ чаще использовался энала-

прил – 52,2% и периндоприл – 23,9%, реже лизиноприл – 17,4% и фозиноприл – 4,3%. Приема ацетилсалициловой кислоты у включенных в исследование пациентов не было.

Для оценки ЭД использовался аппарат «Ангиоскан-01». Исследование проводилось в утренние часы, натощак, без курения и приема кофе перед процедурой. Тест проводился в тихом помещении с температурой комфорта, кисти рук с установленными датчиками располагались на уровне сердца. При окклюзионной пробе с указательного пальца правой руки проводилась регистрация канала 1, на которой проводилась окклюзия [13]. С указательного пальца левой руки регистрировался канал 2, представляя из себя контрольный сигнал. Также выполнялся контурный анализ с расчетом индекса увеличения (аугментации) и возраста сосудистой системы, расчет которого основан на возрастном индексе. Индекс аугментации рассчитывался как разница между вторым и первым систолическими пиками давления пульсовой волны, выраженная в процентах от пульсового давления, и приводился к частоте пульса в 75 уд/мин.

Оценка липидного спектра проводилась по стандартной методике на оборудовании Abbott Architect c8000, применялись диагностические наборы фирмы Abbott Diagnostic (США).

Для статистической обработки полученных данных использована программа IBM SPSS Statistics 23.0 с оценкой t-критерия для парных выборок, критерия Краскала – Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Используемая для оценки ЭД окклюзионная проба показывает кровенаполнение капилляров руки в ответ на проводимую окклюзию по изменению амплитуды сигнала. Если функция эндотелия в мелких резистивных артериях и артериолах была сохранена, то показатель индекса окклюзии по амплитуде в норме должен превышать величину 2,0. Оценка вазомоторного отклика в крупных проводящих артериях, которые располагались дистальнее места окклюзии, выполнялась по показателю «индекс окклюзии с запаздыванием по фазе (сдвиг фазы)». В этом случае регистрировалось происходящее под воздействием монооксида азота запаздывание прихода пульсовой волны из-за снижения тонуса гладкой мускулатуры артериальной стенки. В случае эндотелия с сохраненной функцией показатель запаздывания должен был быть более 10 мс.

По результатам теста 6-минутной ходьбы исследуемые были разделены на три группы: с I ФК ХСН – 20 пациентов (17,5%), с II ФК ХСН – 51 пациент (44,7%), с III ФК ХСН – 43 больных (37,8%). Возраст пациентов статистически значительно различался ($p = 0,001$): с I ФК – $53,93 \pm 2,10$ года, с II ФК – $57,91 \pm 0,79$ года, а с III ФК – $63,97 \pm 1,0$ года. По росту различий между группами не было ($p = 0,768$): I ФК – $163,36 \pm 1,06$ см, II ФК – $163,16 \pm 0,81$ см, III ФК – $162,64 \pm 0,91$ см. Зато исследуемые различались по массе тела ($p = 0,008$): I ФК – $73,28 \pm 2,19$ кг, II ФК – $77,61 \pm 1,24$ кг, III ФК – $73,94 \pm 1,43$ года. По результатам окклюзионной пробы (табл. 1) во всех трех группах исследуемых выявлена ЭД как в мелких резистивных артериях и артериолах

(индекс окклюзии менее 2,0), так и в системе крупных проводящих артерий (показатель запаздывания менее 10 мс). Но если в случае значений индекса окклюзии по амплитуде между группами получены статистически значимые различия с наилучшими показателями у исследуемых с II ФК ($1,73 \pm 0,16$) и наихудшими при I ФК ($1,39 \pm 0,07$), то в системе крупных артерий по показателю сдвига фаз между каналами максимальное снижение измерений было у исследуемых с II ФК ($-10,36 \pm 2,07$), а наилучшие показатели у пациентов с I ФК ($1,46 \pm 6,69$), однако различия были статистически незначимы.

Показатели индекса увеличения аугментации, который показывает вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление и позволяет количественно оценить тип кривой пульсовой волны, находились в рамках общепринятых для возраста 40–50 лет. Максимальный у исследуемых с I ФК ХСН – $15,65 \pm 2,05$ и минимальный в группе с III ФК ХСН – $13,06 \pm 2,35$, статистически значимой разницы между группами не было. Считается, что чем больше жесткость артериальной стенки, тем выше значение показателя индекса увеличения. И если в норме в молодом возрасте значение индекса аугментации имеет отрицательное значение, то с возрастом и увеличением ригидности артерий растет отраженная волна и значение индекса аугментации становится положительным. Возраст сосудистой стенки имел статистически значимые различия между группами и различался на 7,83 года между исследуемыми с I и III ФК ХСН.

Исходно было проведено разделение исследуемых на группу с фибрилляцией предсердий (ФП) – 50,9% (58 пациентов) и с синусовым ритмом (СР) – 49,1% (56 пациентов). Исследуемые в группе с ФП относились к более старшей возрастной группе ($p = 0,001$) – $61,98 \pm 0,71$ года в сравнении с пациентами с СР – $55,97 \pm 0,82$ года. Разницы по росту (ФП $164,08 \pm 0,70$ см, СР $162,03 \pm 0,67$ см, $p = 0,109$) и массе

● **Таблица 1.** Показатели эндотелиальной функции в зависимости от ФК ХСН

● **Table 1.** Indicators of endothelial function depending on FC of CHF

Показатели окклюзионной пробы и контурного анализа	p	ФК I	ФК II	ФК III
Индекс окклюзии по амплитуде	0,034	$1,39 \pm 0,07$	$1,73 \pm 0,16$	$1,61 \pm 0,13$
Сдвиг фаз между каналами, мс	0,468	$1,46 \pm 6,69$	$-10,36 \pm 2,07$	$-8,94 \pm 2,23$
Индекс окклюзии: канал 1	0,208	$1,73 \pm 0,07$	$1,88 \pm 0,22$	$1,72 \pm 0,13$
Индекс окклюзии: канал 2	0,086	$1,29 \pm 0,06$	$1,09 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,07$
Частота сердечных сокращений в минуту	0,425	$68,88 \pm 1,27$	$61,88 \pm 2,99$	$65,86 \pm 1,45$
Индекс увеличения (аугментации), %	0,791	$15,65 \pm 2,05$	$14,38 \pm 2,85$	$13,06 \pm 2,35$
Возраст сосудистой стенки	0,041	$62,88 \pm 3,46$	$68,36 \pm 2,62$	$70,71 \pm 2,74$

Примечание. ФК – функциональный класс, p – уровень значимости.

● **Таблица 2.** Значение показателей эндотелиальной функции в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

● **Table 2.** Value of endothelial function depending on atrial fibrillation

Показатели окклюзионной пробы и контурного анализа	p	ФП	СР
Индекс окклюзии по амплитуде	0,019	1,26 ± 0,11	1,85 ± 0,09
Сдвиг фаз между каналами, мс	0,527	-7,04 ± 1,31	-6,59 ± 5,61
Индекс окклюзии: канал 1	0,062	1,89 ± 0,10	1,45 ± 0,11
Индекс окклюзии: канал 2	0,291	1,08 ± 0,05	1,18 ± 0,06
Частота сердечных сокращений в минуту	0,955	66,45 ± 1,31	71,55 ± 1,92
Индекс увеличения (аугментации), %	0,892	13,33 ± 1,69	14,98 ± 2,13
Возраст сосудистой стенки	0,027	70,00 ± 2,38	67,45 ± 2,42

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий, СР – синусовый ритм, p – уровень значимости.

тела (ФП 73,77 ± 0,99 кг, СР 76,55 ± 1,07 кг, p = 0,065) между группами не было. При сравнении результатов оценки ЭД (табл. 2) выявлено, что при проведении окклюзионной пробы статистически значимо на 0,59 выше показатели были в группе с ФП. То есть группа с СР в системе мелких резистивных артерий и артериол имела худшие показатели в сравнении с ФП. Статистически значимых различий по показателю сдвига фаз между каналами и индексу увеличения получено не было. Значимо выше в группе с ФП был показатель возраста сосудистой стенки – на 2,55 года.

Была сделана попытка оценки вклада аортального стеноза (АС) у пациентов с ХРБС в выраженность ЭД. В группе пациентов с ХРБС с аортальным стенозом было 76 исследуемых (66,7%), в группе без АС – 38 больных (33,3%). Различий по возрасту (p = 0,289) – 58,64 ± 0,68 года (ХРБС без АС), 59,37 ± 1,35 года (ХРБС с АС) и росту (p = 0,855) – 163,07 ± 1,19 см (ХРБС с АС), 162,75 ± 0,59 см (ХРБС без АС) между группами не было. Только масса тела исследуемых в группе ХРБС с АС – 77,44 ± 1,53 кг была больше (p = 0,023) в сравнении с пациентами с ХРБС без АС – 72,87 ± 0,89 кг. Статистически значимой разницы между этими исследуемыми показателями (табл. 3) не было: в группе ХРБС с АС и без АС различия составили только 0,02 по мелким резистивным артериям и 2,5 по крупным проводящим артериям. Значимо не различались и показатели контурного анализа, хотя в группе с АС был выше как индекс аугментации на 9,84%, так и возраст сосудистой стенки на 7,5 года.

Оценка динамики показателей ЭД за пять лет сколь угодно значимых различий не выявила (табл. 4). Прирост индекса окклюзии по амплитуде на 0,06 и сдвиг фазы между каналами на 2,22 мс были статистически незначимы, так же как и снижение на 9,84% индекса увеличения. Только показатель возраста сосудистой стенки снижался статистически значимо на 8,06 года и возрастала ЧСС на 9,67 в мин.

Оценка значений основных показателей липидного спектра показала рост большинства показателей (табл. 5), однако их увеличение на протяжении 5 лет было статистически незначимо. Показатели липопротеидов низкой плотности, учитывая отсутствие ИБС, у больных находились в пределах нормальных значений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели индекса окклюзии по амплитуде были снижены у всех пациентов с ХРБС, однако минимальные значения функции эндотелия в мелких резистивных артериях и артериолах были в группе исследуемых с I ФК ХСН (1,39 ± 0,07), а максимальные – с II ФК ХСН (1,73 ± 0,16). Отметим, что пациенты с I ФК были моложе исследуемых с II ФК на 3,98 года, а в группе с III ФК ХСН имелись промежуточные значения показателя (1,61 ± 0,13) и пациенты были старше исследуемых с I ФК на 10,04 года. По системе

● **Таблица 3.** Показатели окклюзионной пробы и контурного анализа в зависимости от наличия аортального стеноза

● **Table 3.** Indicators of occlusal sample and contour analysis depending on the presence of aortic stenosis

Показатели окклюзионной пробы и контурного анализа	p	ХРБС с АС	ХРБС без АС
Индекс окклюзии по амплитуде	0,861	1,61 ± 0,12	1,63 ± 0,10
Сдвиг фаз между каналами, мс	0,103	-6,62 ± 1,51	-4,12 ± 3,39
Индекс окклюзии: канал 1	0,202	1,53 ± 0,08	1,73 ± 0,09
Индекс окклюзии: канал 2	0,498	1,00 ± 0,06	1,13 ± 0,05
Частота сердечных сокращений в минуту	0,066	71,33 ± 2,08	65,17 ± 1,51
Индекс увеличения (аугментации), %	0,091	20,41 ± 2,67	10,57 ± 1,74
Возраст сосудистой стенки	0,608	74,44 ± 3,66	66,94 ± 2,34

Примечание. ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца, АС – аортальный стеноз, p – уровень значимости.

● **Таблица 4.** Динамика показателей окклюзионной пробы и контурного анализа за 5 лет

● **Table 4.** Dynamics of the occlusion sample and contour analysis over 5 years

Показатели окклюзионной пробы и контурного анализа	p	Исходные значения	Через 5 лет
Индекс окклюзии по амплитуде	0,524	1,40 ± 0,09	1,46 ± 0,08
Сдвиг фаз между каналами, мс	0,517	-6,64 ± 1,95	-4,42 ± 2,29
Индекс окклюзии: канал 1	0,169	1,52 ± 0,11	1,62 ± 0,09
Индекс окклюзии: канал 2	0,572	1,17 ± 0,07	1,13 ± 0,04
Частота сердечных сокращений в минуту	0,030	67,00 ± 1,90	74,67 ± 3,41
Индекс увеличения (аугментации), %	0,632	15,94 ± 1,89	14,67 ± 2,24
Возраст сосудистой стенки, лет.	0,007	68,59 ± 2,68	60,53 ± 3,04

Примечание. p – уровень значимости.

● **Таблица 5.** Динамика основных липидных показателей за 5 лет

● **Table 5.** Dynamics of the main lipid indicators over 5 years

Показатели липидного спектра	p	Исходно	Через 5 лет
Общий холестерин, ммоль/л	0,17	5,14 ± 0,12	5,48 ± 0,20
ЛПНП, ммоль/л	0,74	2,75 ± 0,09	2,72 ± 0,12
ЛПВП, ммоль/л	0,07	1,29 ± 0,04	1,38 ± 0,05
ТГ, ммоль/л	0,56	1,48 ± 0,10	1,55 ± 0,13

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, p – уровень значимости.

крупных проводящих артерий складывалась обратная ситуация: наиболее выраженные изменения были у исследуемых с II ФК ХСН ($-10,36 \pm 2,07$) и III ФК ХСН ($-8,94 \pm 2,23$) и наименьшие – у пациентов с I ФК ХСН ($1,46 \pm 6,69$), хотя статистически значимой разницы между группами не получено. В литературе отмечается [14], что у пациентов с ХСН, обусловленной перенесенным инфарктом миокарда, разницы по ЭД между пациентами с разными ФК ХСН нет. Зато в случае ХСН, обусловленной приобретенным пороком сердца, разница получена, что, вероятно, связано с генезом ХСН и скоростью ее прогрессирования.

Индекс аугментации у исследуемых с ХРБС показывал высокую ригидность (жесткость) сосудистой стенки и имел тенденцию к снижению от группы с I ФК к группе с III ФК ХСН, однако разница между показателями была статистически незначима. А вот увеличение значений возраста сосудистой стенки от I ФК к III ФК ХСН на 7,83 года было статистически значимо. И если в норме увеличение сосудистой жесткости наблюдается у пожилых людей и отражает естественные процессы старения сосудистой системы, то у пациентов с ХРБС динамики индекса аугментации не получено, он даже статистически незначимо снижался. Снижение показателя возраста сосудистой стенки с $68,59 \pm 2,68$ до $60,53 \pm 3,04$ года у исследуемых с ХРБС, возможно, связано с ухудшением заполнения левого желудочка на фоне митрального стеноза.

Наличие у исследуемых аортального стеноза, в дополнение к митральному, не оказывало влияния на показатели окклюзионной пробы и контурного анализа. А вот сопутствующая ФП ухудшала состояние мелких резистивных артерий и артериол в сравнении с исследуемыми с синусовым ритмом (снижение индекса окклюзии по амплитуде на 0,59).

За пятилетний период наблюдения также не получено никакой статистически значимой положительной или отрицательной динамики по контурному анализу (индекс аугментации снижался с $15,94 \pm 1,89$ до $14,67 \pm 2,24\%$) или по окклюзионной пробе (увеличение индекса окклюзии с $1,40 \pm 0,09$ до $1,46 \pm 0,08$ и сдвига фаз с $-6,64 \pm 1,95$ до $-4,42 \pm 2,29$ мс). Следовательно, на протяжении пятилетнего периода состояние функции эндотелия и в системе микроциркуляции, и в крупных артериях было стабильным. Возможно, свой вклад вносила и отсутствующая динамика в показателях липидного спектра, что отличает исследуемых с ХСН, обусловленной приобретенным пороком, от пациентов с ХСН атеросклеротического генеза, у которых эндотелиальная функция не только ухудшается, но и является независимым фактором риска смерти и госпитализации даже при наблюдении длительностью менее 4 лет [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХРБС имеются нарушения эндотелиальной функции как по крупным проводящим артериям (сдвиг фаз между каналами $-6,64 \pm 1,95$ мс), так и по системе мелких резистивных артерий и артериол (индекс окклюзии по амплитуде $1,40 \pm 0,09$). Имеющиеся изменения в системе микроциркуляции более выражены у исследуемых при I ФК ХСН (индекс окклюзии $1,39 \pm 0,07$) и у исследуемых с ФП (индекс окклюзии $1,26 \pm 0,11$). В то время как в случае синусового ритма или II ФК ХСН нарушений в системе мелких резистивных артерий меньше. На протяжении пятилетнего периода наблюдения не отмечено изменений в функции эндотелия и показателях липидного спектра у исследуемых с ХРБС.



Поступила/Received 03.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филиппов Е.В., Петров В.С., Окорок В.Г. ИБС, инфаркт миокарда и инсульт Распространенность, ассоциации, влияние на исходы (по данным исследования Меридиан-РО). *Медицинский совет*. 2015;8:14-21. [Filippov E.V., Petrov V.S., Okorokov V.G. IHD, myocardial infarction and stroke. Prevalence, association, impact on outcome (according to the research Meridian-RO). *Medicinskij sovet*. 2015;8:14-21.] (In Russ.)
2. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Значение оценки эндотелиальной функции на популяционном уровне (по данным исследования Меридиан-РО). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2013;3:48-55. [Yakushin S.S., Filippov E.V. Value assessment of endothelial function at the population level (according to the research Meridian-RO). *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2013;3:48-55.] (In Russ.)
3. Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I., Balidemaj K., Dimayuga C., Hudaihed A. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111:310-4.
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами (обзор литературы). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016;3:84-92. [Kalinin R.E., Suchkov I.A., Mzhanvadanze N.D., Povarov V.O. Endothelial dysfunction in patients with cardiac implantable electronic devices (literature review). *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016;3:84-92.] (In Russ.)
5. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015;3:83-87. [Petrov V.S. Result of 5-year observation for patients with rheumatic heart disease. *IP Pavlov Medical Biological Herald*. 2015;3:83-7.] (In Russ.)
6. Rossi A., Faggiano P., Amado A.E., Ciccoira M., Bonapace S., Franceschini L. et al. Mitral and aortic valve sclerosis calcification and carotid atherosclerosis: results from 1065 patients. *Heart Vessels*. 2014;29(6):776-83.
7. Novo G., Guarneri F.P., Ferro G., Russo R., Fattouch K., Novo S. Association between asymptomatic carotid atherosclerosis and degenerative aortic stenosis. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):519-22.
8. Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Ощепкова Е.В., Балахонова Т.В. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. 2014;4:37-42. [Zhernakova Yu.V., Kaveshnikov V.S., Serebriakova V.N., Trubacheva I.A., Oshchepkova E.V., Balahonova T.V. et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Systemic Hypertension*. 2014;4:37-42.] (In Russ.)
9. Emren Z.Y., Emren S.V., Kılıçsan B., Solmaz H., Susam I., Sayın A. et al. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2014;9:153.
10. Bobrowska B., Zasada W., Surdacki A., Rakowski T., Kleczynski P., Swierszcz J. et al. Predictors of Coronary and Carotid Atherosclerosis in Patients with Severe Degenerative Aortic Stenosis. *Int J Med Sci*. 2013;10:1361-66. doi: 10.7150/ijms.6389.
11. Sabbagh A.E., Nishimura R.A. Clinical Conundrum of Coronary Artery Disease and Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e005593. doi: 10.1161/JAHA.117.005593.
12. Paradis J.M., Fried J., Nazif T., Kirtane A., Harjai K., Khalique O. et al. Aortic stenosis and coronary artery disease: What do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms. *European Heart Journal*. 2014;35:2069-2082.
13. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». *Polyclinic*. 2012;2:1-5. [Parfenov A.S. Early diagnosis of cardiovascular diseases using hardware-software complex the Angioscan-01. *Policlinika*. 2012;2:1-5.] (In Russ.)
14. Кошелева Н.А., Ребров А.П. Дисфункция эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Вестник современной клинической медицины*. 2009;1:9-14. [Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny*. 2009;1:9-14.] (In Russ.)
15. Fischer D., Rossa S., Landmesser U., Spiekermann S., Engberding N., Hornig B. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization cardiac transplantation, or death. *European Heart Journal*. 2005;26:65-69.

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает Вас принять участие в работе

XXIX

Национального конгресса по болезням органов дыхания

29 октября –
1 ноября 2019 г.,
Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2019 год).

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

• Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – практики врача пульмонолога • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2019 г.) через сайт www.spulmo.ru Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 15 августа 2019 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (*фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором*).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2019 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru
тел.: 8 800 234-6433, 8 (495) 761- 8314

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulcongress2019@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-7302, 8 (499) 113-3560

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос 7500 рублей.

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 5 октября 2019 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru
angelkam@yandex.ru

тел.: 8 (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906

Купирование болевых синдромов

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ?

Э.З. ЯКУПОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Информация об авторе:

Якупов Эдуард Закирзянович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(987) 290-25-62; e-mail: ed_yakupov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальной проблеме использования дополнительных методов при лечении болевых синдромов, в частности комплекса витаминов группы В в сочетании с холином и уридинмонофосфатом. Использование в клинической практике подобных комплексов связано с сочетанным противоболевым, репаративным, защитным эффектами. В работе освещается новое направление терапии, основанное на влиянии уридинмонофосфата на пуриновые рецепторы и опосредованном влиянии на ноцицептивные болевые синдромы в сочетании с защитным эффектом ремиелинизации и дополнительным аналитическим эффектом холина в сочетании с нейротропным комплексом витаминов группы В. Представлены данные по новому представителю данного класса – БАД Нейроуридин (компания «Юнифарм»), комплексное воздействие которого основано на патогенетическом подходе и поможет усилить клинические эффекты традиционных методов лечения.

Ключевые слова: болевые синдромы, боль в нижней части спины, уридинмонофосфат, холин, нейротропный комплекс витаминов

Для цитирования: Якупов Э.З. Купирование болевых синдромов. Новый взгляд на старую проблему? *Медицинский совет.* 2019;12:20-24. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-20-24>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Relief of pain syndromes

NEW INSIGHT INTO THE OLD PROBLEM?

Eduard Z. YAKUPOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 420012, Russia, Kazan, Butlerova St., 49

Author credentials:

Yakupov Eduard Zakirzyanovich – Dr. of Sci.(Med.), Professor, Head of Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(987) 290-25-62; e-mail: ed_yakupov@mail.ru

ABSTRACT

The article is devoted to the urgent problem of additional methods in the treatment of pain syndromes, in particular a vitamin B complex combined with choline and uridine monophosphate. The use of such complexes in clinical practice is associated with combinational analgesic, reparative, and protective effects. The paper highlights a new direction of therapy based on the uridine monophosphate effect on purine receptors and the indirect effect on nociceptive pain syndromes combined with the protective effect of remyelination and the additional analytical effect of choline in combination with the neurotropic vitamin B complex. The author presents data on a new preparation in this class - dietary supplement Neurouridin (Unipharm), which combined effect is based on the pathogenetic approach and will help strengthen the clinical effects of traditional ionic treatments.

Keywords: pain syndromes, lower back pain, uridine monophosphate, choline, neurotropic vitamin complex

For citing: Yakupov E.Z. Relief of pain syndromes. New insight into the old problem? *Meditsinskyi Sovet.* 2019;12:20-24. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-20-24>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Не будет преувеличением утверждение, что болевые синдромы составляют львиную долю в структуре амбулаторного приема невролога. Существенную составляющую среди них имеет боль в нижней части спины, которая определяется неврологами как «дорсопатия», «дорсалгия», «поясничный остеохондроз» и т.д. Однако предметом нашей статьи является не дискуссия по поводу дефиниций или «какой НПВС лучше применять при боли в спине», а обсуждение дополнительных возможностей для облегчения состояния пациентов.

Безусловно, самым широко используемым классом препаратов для лечения вертеброгенных болевых синдромов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), имеющие как безусловные достоинства, так и неоспоримые побочные эффекты, суживающие свободу маневра врача. Поэтому не прекращаются поиски дополнительных как лекарственных, так и нелекарственных способов лечения, которые с разной степенью демонстрируют свою эффективность в проводимых испытаниях: антиконвульсанты и витамины группы В, антидепрессанты и миорелаксанты, мануальная терапия и рефлексотерапия – все это с разной степенью успешности применяется в стенах стационаров и поликлиник при боли в спине.

Одним из широко распространенных направлений купирования болевых синдромов (и в целом в лечении заболеваний периферической нервной системы) в отечественной неврологии является использование как различных витаминных комплексов, так и активно назначаемая врачами монотерапия витаминами группы В. Пожалуй, трудно найти группу препаратов, которая, с одной стороны, так давно и традиционно используется специалистами разного профиля, а с другой – вызывает такие споры об их эффективности.

Стоит отметить, что использование витаминов группы В в западных странах оправданно лишь при подтверждении дефицита того или иного витамина, и они не входят в клинические рекомендации по лечению болевых синдромов.

Однако накоплен богатый клинический опыт, свидетельствующий о наличии анальгетического эффекта высоких доз витамина В12 и существенно более высокой эффективности совместного использования витаминных комплексов с НПВС.

Кроме того, известны исследования о положительном эффекте перорального приема метилкобаламина при регенерации нерва и восстановлении миелиновой оболочки [1, 2].

В некоторых исследованиях пероральный прием комбинации L-метилфолата, метилкобаламина и пиридоксаль-5-фосфата показал увеличение плотности нервного волокна эпидермиса, уменьшение проявления чувствительных нарушений и улучшение качества жизни. В другом исследовании этого препарата была продемонстрирована клиническая эффективность в лечении болевой диабетической полинейропатии в виде улуч-

шения качества жизни и снижения болевого синдрома на 32% [3].

В связи с этим мы подчеркиваем относительную эффективность использования витаминов группы В, напоминая о целесообразности их использования, поскольку на практике неоднократно сталкивались с ситуацией, когда пациенты с полиневропатиями, вертебральным и/или корешковым болевым синдромом получали терапию витаминными комплексами без использования прочих препаратов.

В последние годы стали накапливаться данные о возможностях использования при купировании болевых синдромов лечебных комплексов, которые, помимо широко известных витаминов группы В, содержат так называемые пиримидиновые нуклеотиды и холин.

Так, хорошо известный цитидин-5'-дифосфохолин, или цитиколин, широко используется в неврологической практике как эффективный нейропротективный препарат, который продемонстрировал эффективность при лечении когнитивных нарушений, черепно-мозговых травм и острого нарушения мозгового кровообращения [4–6]. Цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин) представляет собой не что иное как пропрепарат холина и уридина, преобразуясь в организме в эти две молекулы после перорального приема внутрь. Точнее говоря, цитидин-5'-дифосфохолин распадается на холин и цитидин, а цитидин затем преобразуется в уридин.

В нескольких экспериментальных работах было показано, что холин эффективен не только в лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). В частности, были продемонстрированы анальгезирующий эффект [8], улучшение функционального восстановления и регенерации нерва, улучшение сенсорных симптомов и скорости проведения по моторному нерву как в монотерапии, так и в комбинации с S-метилизотиомочевинной, улучшение регенерации и восстановления аксонов без образования рубцов при рассечении периферического нерва [7, 9]. На основании вышесказанного возникает закономерный вопрос: насколько эффективным может оказаться холин в лечении болевых синдромов? Вопрос, который в равной степени относится и к следующему соединению – пиримидиновым нуклеотидам.

Пиримидиновые нуклеотиды – новое направление в лечении болевого синдрома при поражении ПНС. Исследований в этом вопросе на сегодняшний день ограничено количество.

В 1992 г. была опубликована работа, в которой оценивалась эффективность уридина в лечении ДП по нейрофизиологическим показателям. По результатам работы наблюдалось значительное улучшение электронейромиографических параметров через 120 дней лечения [10].

В серии экспериментов было показано, что уридиновые нуклеотиды улучшают регенерацию поврежденного нерва, влияя на механизмы миграции, пролиферации и дифференциации шванновских клеток, увеличи-

вают диаметр нерва за счет увеличения толщины миелиновой оболочки и аксона, т. е. улучшают ремиелинизацию нерва и восстановление аксона после травмы [11, 12].

В одном из последних исследований, двойном слепом, рандомизированном, сравнительном, оценивалась эффективность пиримидиновых нуклеотидов в комбинации с витамином В12 в лечении компрессионных невропатий в сравнении с монотерапией витамином В12 [13]. В исследование были включены пациенты с дегенеративными ортопедическими изменениями и травмами (боли в нижней части спины, тазобедренных суставах и синдром карпального канала). Результаты показали, что пиримидиновые нуклеотиды в комбинации с витамином В12 оказывали наиболее выраженный эффект в купировании болевого синдрома.

В работе Negrão L. et al. исследовалась эффективность комплекса уридиновых нуклеотидов в комбинации с фолиевой кислотой и витамином В12. Установлено, что данная комбинация эффективна в лечении болевых синдромов различной этиологии [14].

Следует отметить, что использование уридина в купировании болевых синдромов имеет под собой солидное патогенетическое обоснование: уридин является природным нуклеозидом. Он участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот и коферментов, имеет универсальное значение в живой природе, присутствует во всех тканях животного и растительного происхождения. Из уридина синтезируется уридинтрифосфат, а затем цитидинтрифосфат, который при соединении с фосфатхолином образует фосфорсодержащие соединения холина или фосфолипиды головного мозга. Уридин – это агонист P2Y пуриновых рецепторов, которые играют очень важную роль в формировании болевой реакции через высвобождение провоспалительных цитокинов, глутамата и субстанции P, участвующих в передаче ноцицептивных сигналов.

Пуриновые рецепторы, принимая участие в развитии хронической боли, рассматриваются в качестве мишени при терапии болевых синдромов [15–18].

Очень интересными представляются приводимые М.Л. Кукушкиным данные применения комбинации пиримидиновых нуклеотидов цитидин + уридин с витамином В12 при лечении невропатической боли [19, 20]. Высокая эффективность обезболивающего действия комбинации нуклеотидов и витамина В12 была также продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании у больных с компрессионными невропатиями вследствие травм и дегенеративных ортопедических изменений. Авторы показали статистически значимое превосходство комбинации уридина, цитидина и витамина В12 по сравнению с группой контроля. Сочетанное использование нуклеотидов и нейротропных витаминов также оказалось

эффективным при лечении алкогольной полиневропатии [17, 18]. В этом исследовании 303 больных в течение трех недель получали внутрь пиридоксин, цитидин и уридин. У всех пациентов отмечалось уменьшение болевого синдрома, улучшение чувствительности и рефлексов.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что применение пиримидиновых нуклеотидов является одним из перспективных направлений при лечении острой и хронической боли. Противоболевая эффективность нуклеотидов может быть усилена добавлением нейротропных витаминов группы В. Доказанная клиническая эффективность и безопасность такой комбинации позволяет говорить о перспективности их использования в комплексной терапии болевых синдромов.

На данный момент арсенал невролога, работающего над купированием болевых синдромов, дополнился средством, удачно сочетающим уридинмонофосфат (150 мг), витамины группы В и холин (82,5 мг) – препаратом Нейроуридин компании «Юнифарм».

Следует отметить, что высокое (150 мг) содержание уридинмонофосфата в сочетании с холином и поддерживающими дозами В1, В6, В12 и фолиевой кислоты, является залогом в повышении эффективности лечения болевых синдромов, которые опосредуются через целый каскад положительных эффектов:

- улучшение метаболизма в структурах нервной системы,
- способствование репарации нервных волокон,
- антиноцицептивное действие.

Сочетание собственного анализирующего и противовоспалительного эффекта позволит, с одной стороны, усилить противоболевой эффект НПВС, а с другой стороны, поможет эффективно защитить структуру нервного волокна и миелиновой оболочки, что вкуче позволяет ожидать существенного клинического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение боли на сегодняшний день представляет собой одно из ведущих направлений в клинической неврологии. Проводится большое количество исследований, однако до сих пор отсутствует мировое консенсусное решение, в каждом регионе используются свои наработки. Крупные международные неврологические организации отводят большое внимание симптоматическому лечению болевых синдромов различного генеза: стали появляться препараты, которые на основе патогенетических и патофизиологических позиций купируют болевой синдром. Именно подобный комплексный подход с влиянием на различные звенья патогенеза боли поможет подойти к решению этой проблемы.



Поступила/Received 09.08.2019

НЕЙРОУРИДИН

НЕДОСТАЮЩЕЕ ЗВЕНО
СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ



ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
И ЗАЩИТЫ НЕРВНОГО ВОЛОКНА:

- ▶ ВЫСОКАЯ ДОЗИРОВКА
УРИДИНМОНОФОСФАТА 150 МГ*
- ▶ НЕЙРОТРОПНЫЕ КОМПОНЕНТЫ
ХОЛИН + ВИТАМИНЫ В



UNIPHARM

*Согласно современным данным Nootropic expert**
суточная доза уридинмонофосфата для обеспечения
нейропротективного действия должна составлять
150-250 мг 2 раза в день.

**<https://nootropicsexpert.com/uridine-monophosphate/>

Реклама

RU 77.99.11.003.E.005816.12.2018 от 25.12.2018

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

1. Yaqub B.A, Siddique A., Sulimani R. Effects of methyl-cobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992; 94(2):105-111.
2. Watanabe T., Kaji R., Oka N. et al. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci.* 1994;122(2):140-143.
3. Fonseca V.A., Lavery L.A., Thethi T.K. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med.* 2013;126(2):141-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.022.
4. Trippe B.S., Barrentine L.W., Curole M.V., Tipa E. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with Metanx: results of a real-world patient experience trial. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):219-27. doi: 10.1185/03007995.2015.1103215.
5. Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1421-1429. doi: 10.2147/CIA.S87886.
6. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol.* 2016;63(3):1-73.
7. Arenth P.M., Russell K.C., Ricker J.H., Zafonte R.D. CDP-choline as a biological supplement during neurorecovery: a focused review. *PM R.* 2011;3(6 Suppl 1):123-131. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.03.012.
8. Kanat O., Bagdas D., Ozboluk H.Y., Gurun M.S. Preclinical evidence for the antihyperalgesic activity of CDP-choline in oxaliplatin-induced neuropathic pain. *J BUON.* 2013;18(4):1012-1018.
9. Özay R., Bekar A., Kocaeli H. et al. Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Surg Neurol.* 2007;68(6):615-622. doi: 10.1016/j.surneu.2006.12.054.
10. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S. et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(1):3-7.
11. Palomo-Guerrero M., Cosgaya J.M., Gella A. et al. Uridine-5'-triphosphate partially blocks differentiation signals and favors a more repair state in cultured rat Schwann cells. *Neuroscience.* 2018;372:255-265. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.010.
12. Lamarca A., Gella A., Martiáñez T. et al. Uridine-5'-triphosphate promotes in vitro schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One.* 2014;9(6):e98998. doi: 10.1371/journal.pone.0098998.
13. Goldberg H., Mibielli M.A., Nunes C.P. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res.* 2017;10:397-404. doi: 10.2147/JPR.S123045.
14. Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.* 2014;4(3):191-196. doi: 10.2217/pmt.14.10.
15. Gever J.R., Rothschild S., Henningsen R., Martin R., Hackos D., Panicker S., et al. AF-353, a novel, potent orally bioavailable P2X3/P2X2/3 receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology.* 2010;160:1387-1398.
16. Ford A.P. In pursuit of P2X3 antagonists: Novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization. *Purinergic Signalling.* 2012;8:3-26.
17. Nair A., Simonetti M., Birsá N., Ferrari M.D., van den Maagdenberg A.M., Giniatullin R., et al. Familial hemiplegic migraine Cav2.1 channel mutation R192Q enhances ATP-gated P2X3 receptor activity of mouse sensory ganglion neurons mediating trigeminal pain. *Molecular Pain.* 2010;6:48. doi: 10.1186/1744-8069-6-48.
18. Inoue K., Tsuda M., Tozaki-Saitoh H. Modification of neuropathic pain sensation through microglial ATP receptor. *Purinergic Sig.* 2007;3:311-316.
19. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания. *Российский журнал боли.* 2019;17(1):51-56. doi: 10.25731/RASP.2019.01.09. [Kukushkin M.L., Reshetnyak V.K. Purinergic mechanisms of pain and analgesia. *Russian Journal of Pain.* 2019;17(1):51-56.] (In Russ.) doi: 10.25731/RASP.2019.01.09.
20. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation. *Fortschr Med.* 1996;114:32:439-43.

Лечение пациента с болью в нижней части спины

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(495) 609-14-00; e-mail: shavlovskaya@mma.ru

РЕЗЮМЕ

Боль в спине относится к наиболее частым причинам обращения к врачу и временной утраты трудоспособности, что делает проблему рациональной терапии особенно актуальной. Основными средствами лечения острой неспецифической боли в спине (НБС) являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. Проведен ряд исследований, оценивающих эффективность и безопасность таких НПВП, как декскетопрофен (Дексалгин), который равноценно ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2, и нимесулид (Нимесил), который преимущественно ингибирует ЦОГ-2. Показана клиническая эффективность декскетопрофена при НБС, остеоартрозе (ОА) различной локализации. Используется схема назначения Дексалгина – внутримышечные инъекции 2 мл (50 мг) в течение 1–2 дней, далее пероральный прием по 1 таблетке или саше (25 мг) 3 раза в день 3–5 дней. Показана эффективность назначения Нимесила при ОА у больных с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Используется схема назначения Нимесила – 1 пакетик (100 мг) 2 раза в день не более 15 дней. Возможно сочетанное назначение Дексалгина – первые 2 дня инъекции, далее – переход на пероральный прием Нимесила 7–10 дней.

Ключевые слова: боль в спине, остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофен, нимесулид

Для цитирования: Шавловская О.А. Лечение пациента с болью в нижней части спины. *Медицинский совет.* 2019;12:25-32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-25-32>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treating a patient with lower back pain

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, 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(495) 609-14-00; e-mail: shavlovskaya@mma.ru

ABSTRACT

Back pain is one of the most common causes of medical treatment and temporary disability, which makes the problem of rational therapy particularly relevant. The main means of treatment of acute nonspecific back pain (NBS) are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and myorelaxants. A number of studies have been conducted to evaluate the efficacy and safety of NSAIDs such as dexketoprofen (Dexalgin), which is equivalent to inhibit cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2, and nimesulide (Nimesil), which preferential inhibits COX-2. The clinical efficacy of dexketoprofen in NBS, osteoarthritis (OA) of different localization was shown. The scheme of administration of Dexalgin is used – intramuscular injections of 2 ml (50 mg) for 1–2 days, then oral administration of 1 tablet or sachet (25 mg) 3 times a day for 3–5 days. The efficiency of Nimesil administration in OA in patients with high risk of complications from the gastrointestinal tract (GIT) is shown. The scheme of nimesil – 1 sachet (100 mg) is used 2 times a day for no more than 15 days. Perhaps the combined appointment of Dexalgin – the first 2 days of injection, then – the transition to oral nimesil 7–10 days.

Keywords: back pain, osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dexketoprofen, nimesulide

For citing: Shavlovskaya O.A. Treating a patient with lower back pain. *Meditinsky Sovet.* 2019;12:25-32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-25-32>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основное проявление заболеваний суставов и позвоночника, таких как остеоартроз (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС), ревматологическая патология около-суставных мягких тканей (РПОМТ), – скелетно-мышечная боль (СМБ) [1]. Наиболее часто она возникает в различных структурах опорно-двигательного аппарата и является одним из основных симптомов ревматических заболеваний (РЗ), к которым относят воспалительные, дегенеративные заболевания суставов, позвоночника и периартикулярных тканей (тендиниты, бурситы, теносиновиты разной локализации). Боль, сопровождающая поражение суставов и периартикулярных тканей при ревматоидном артрите (РА), ОА, анкилозирующем спондилоартрите (АС), чаще носит хронический характер [2].

Боль в спине относится к наиболее частым причинам обращения к врачу и временной утраты трудоспособности, что делает проблему рациональной терапии особенно актуальной. Наиболее часто в клинической практике встречается неспецифическая дорсалгия, которая может быть острой, подострой или хронической. Неспецифическая боль в спине (НБС), согласно МКБ-10, кодируется как «неспецифический синдром в поясничном отделе позвоночника» (M54.5). 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. Определенная роль в патогенезе ОА отводится воспалению. Механизм, посредством которого воспаление может участвовать в деградации хряща, – выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1-бета и 6, фактора некроза опухоли альфа и др.), которые, в свою очередь, способствуют высвобождению ферментов, повреждающих коллаген (коллагеназа, эластаза, пептидаза) [3]. Целями лечения ОА являются снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования. В последнее время накапливается все больше доказательств участия иммунных механизмов, указанных выше, в развитии острой и хронической боли в спине, в том числе связанной с дегенерацией, грыжей диска и стенозом позвоночного канала [4].

Диагностические принципы [1]

Общие подходы к ведению пациента с СМБ могут быть представлены в виде алгоритма, включающего ряд последовательных диагностических и терапевтических действий.

АЛГОРИТМ (по результатам совещания экспертов, состоявшегося 20 июня 2015 г., Москва) «Общие принципы лечения неспецифической скелетно-мышечной боли». Пациент с острой или обострением хронической СМБ: НБС, ОА, РПОМТ.

Оценить наличие симптомов, характерных для системного заболевания или угрожающей жизни патологии («красные флажки»):

- Серьезная травма.

- Признаки септического процесса (выраженное локальное воспаление, отек, локальная гипертермия) и/или системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, немотивированное снижение массы тела, повышение СОЭ и/или уровня СРБ).

- Онкологическое заболевание в анамнезе.

- Любые симптомы, свидетельствующие о наличии системного заболевания (ревматического, гематологического, воспалительных заболеваний кишечника и т. д.).

- Наличие очаговой неврологической симптоматики (признаки радикулопатии при боли в спине) или двигательного дефекта.

- Наличие признаков психического расстройства (включая злоупотребление психоактивными веществами).

Наличие этих симптомов является показанием для направления к узким специалистам и проведения дальнейшего диагностического поиска.

Основные принципы терапии скелетно-мышечной боли сформулированы группой российских ученых [1]:

Успех лечения СМБ (купирование острой боли и предотвращение формирования хронического болевого синдрома) напрямую зависит от времени начала терапии, поэтому следует начинать ее 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.

НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для симптоматической терапии заболеваний, ассоциированных с болью, лихорадкой и воспалением. Уникальное сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего эффектов обуславливает преимущество НПВП перед такими препаратами, как парацетамол и опиоиды [5]. Проведен ряд исследований, оценивающих эффективность и безопасность НПВП, количество нежелательных реакций, приверженность терапии, осведомленность врачей в действенности того или иного НПВП, преимущество и последовательность назначения разных форм НПВП, длительность назначения и пр., на основании которых были сформированы общие подходы и принципы терапии с назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Основными средствами лечения острой НБС являются НПВП и миорелаксанты, парацетамол, опиоидные анальгетики, местные анестетики и глюкокортикостероиды (ГКС) (для локального применения) используются индивидуально по показаниям. Эффективность всех НПВП в

отношении уменьшения боли и воспаления примерно одинакова, а степень безопасности определяется их отношением к ферментам циклоксиогеназы-1 (ЦОГ) и ЦОГ-2. Экспертная группа Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO*) рекомендует назначать пациентам с низким (нормальным) гастроинтестинальным риском либо неселективные НПВП с/без ингибиторов протонной помпы (ИПП), либо селективные ингибиторы ЦОГ-2. Применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 позволяет повысить переносимость терапии НПВП и снизить частоту прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений.

Риск НПВП-гастропатий может быть значительно снижен [5]. Необходимо учитывать, что данная патология в подавляющем большинстве случаев развивается у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, старше 65 лет и принимающих препараты, влияющие на свертывающую систему крови (низкие дозы аспирина, иные антитромбоцитарные препараты, прямые и непрямые антикоагулянты) [6].

Основные положения по использованию различных классов анальгетиков [1]:

- При выраженной боли (ВАШ > 40 мм) – НПВП.
- При выраженной боли, сопровождающейся болезненным мышечным напряжением, – НПВП + миорелаксант.
- При умеренно выраженной боли (ВАШ < 40 мм) – НПВП местно с парацетамолом до 3 г/сут или без него.
- При наличии противопоказаний к назначению НПВП при выраженной боли – трамадол с парацетамолом или без него, парацетамол + НПВП местно.

С целью изучения частоты и характера факторов, способных влиять на развитие лекарственных осложнений при использовании НПВП, проведено эпидемиологическое исследование КОРОНА-2 (Количественная Оценка Риска Осложнений у Нуждающихся в Анальгетиках). В нем приняли участие 2102 врача разных специальностей, которые проводят прием пациентов с СМБ, возникших на фоне заболеваний и травм органов опорно-двигательного аппарата. Анкетирование проводилось в рамках программы исследования. Полученные данные показывают, что до настоящего времени большинство специалистов продолжают считать инъекционные формы НПВП более «сильным» анальгетическим средством даже в сравнении с новыми, быстрорастворимыми формами для перорального применения, такими как саше [7].

Изучение НПВП-индуцированных побочных эффектов, в частности НПВП-гастропатии, имеет 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 [8], что диктует необходимость выбора препаратов с наименьшими побочными эффектами и высокой противоболевой и противовоспалительной активностью.

Для оценки эффективности и безопасности НПВП, используемых для лечения острой и хронической боли, российскими экспертами в 2015 г. был представлен алгоритм выбора НПВП, основанный на оценке факторов риска (ФР) лекарственных осложнений и назначении препаратов с наименьшим негативным влиянием на ЖКТ и ССС. Для проверки эффективности этого алгоритма был осуществлен проект «ПРИНЦИП» [9]. В исследование вошли 439 больных с выраженной СМБ (средний возраст $51,3 \pm 14,4$ года), которым назначались НПВП. У большинства отмечалось наличие ФР: у 62% – со стороны ЖКТ, у 88% – со стороны ССС. С учетом ФР были использованы 8 НПВП: ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, мелоксикам, напроксен, нимесулид и целекоксиб. У 30,2% больных НПВП были назначены в сочетании с ИПП. Период наблюдения составил 28 дней. Оценивались эффективность терапии (динамика боли по 10-балльной числовой рейтинговой шкале, ЧРШ) и развитие нежелательных реакций (НР). В 94,9% случаев боль была полностью купирована, статистически значимых различий эффективности разных НПВП по динамике уменьшения боли (ЧРШ) не выявлено. По числу минимальных НР между разными НПВП статистически значимых различий не получено, за исключением более высокой частоты диспепсии при использовании диклофенака (15,7%). Серьезных осложнений и отмен терапии из-за НР не было. Таким образом, использование алгоритма выбора НПВП позволяет проводить эффективную и относительно безопасную терапию этими препаратами в реальной клинической практике.

Приверженность пациента рекомендациям врача в случаях острой боли в спине во многом определяется эффективностью обезболивания [10]. С целью изучения комплаенса и определения факторов оптимизации приверженности терапии, в том числе НПВП, проведен опрос 30 человек в возрасте 32–68 лет, мужчин – 30%, женщин – 70% с неспецифической болью в спине [11]. Пациенты заполняли опросник, состоящий из двух частей: 1-я включала факторы комплаенса, 2-я – факторы приверженности терапии НПВП. На основании полученных результатов были сделаны выводы по оптимизации комплаенса. На основании проведенного опроса можно сделать вывод, что низкий комплаенс способствует дальнейшему прогрессированию заболевания, повышает риск хронизации. Для оптимизации комплаенса у пациентов с неспецифической болью в спине необходимо улучшать комплексную индивидуальную программу. Для купирования боли – назначать эффективные НПВП с хорошей переносимостью, минимальным количеством побочных симптомов, удобным режимом приема, ценовой доступностью для различных слоев населения, возможностью сочетать инъекционные и пероральные формы. Доверительные отношения доктора и пациента повышают эффективность лечения. При боли в спине большое значение имеет комплексное лечение, которое включает купирование боли, снятие воспалительного процесса, усиление обменных процессов, предупреждение хронизации заболевания, проведение полноценного курса

реабилитационных мероприятий, а также профилактику рецидива обострений [11].

Для оценки эффективности терапии острой/подострой СМБ на основе патогенетического подхода использовался алгоритм, разработанный на основе рекомендаций российских экспертов. В программе АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма) приняли участие 262 врача, назначающих терапию больным с РЗ, и 3304 пациента (средний возраст $48,6 \pm 14,3$ года) с ОА, НБС и ревматической патологией околосуставных мягких тканей, испытывающих СМБ [12]. Лечение проводилось в соответствии со следующим алгоритмом: первое назначение – НПВП, при наличии противопоказаний – парацетамол и/или трамадол и локальная форма НПВП, по показаниям – миорелаксанты. Динамику состояния больных оценивали через 7, 14 и 28 дней. Результаты исследования: у 97,5% больных первым назначением были пероральные НПВП, у 67,6% – в сочетании с миорелаксантом; к 4-му визиту СМБ уменьшилась с $6,9 \pm 1,5$ до $2,2 \pm 1,3$ балла по ЧРШ; через 28 дней потребность в приеме анальгетиков сохранялась лишь у 16,2% пациентов. Замена НПВП потребовалась в 8,1% случаев, локальное введение ГКС – в 1,9%, назначение антидепрессанта или антиконвульсанта – в 1,5%, госпитализация – в 0,25%, НР отмечены у 2,2% больных. В качестве предикторов эффективности терапии (полное купирование боли через 28 дней) рассматриваются следующие факторы: диагноз НБС, возраст ≥ 65 , умеренно выраженная боль (≤ 7 баллов по ЧРШ) в начале исследования, слабая/умеренно выраженная боль (< 4 баллов по ЧРШ) через 7 дней терапии, использование миорелаксантов.

Сделан вывод, что комплексный патогенетический подход при назначении анальгетической терапии обеспечивает эффективное и относительно безопасное купирование СМБ у больных с НБС и ОА [12].

Подходы к терапии острой и хронической скелетно-мышечной боли (СМБ) в спине, используемые повседневно в клинической практике, имеют некоторые отличия (табл.), модификация [10, 13].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ при назначении обезболивающих препаратов должна оцениваться степень болевых ощущений [14]. При легкой или умеренной боли на ночь в 22:00 назначается один из ненаркотических анальгетиков: декскетопрофен (25 мг), метамизол (1000 мг) или парацетамол (1000 мг). Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и повышения профиля безопасности из рацемической смеси был выделен S(+)-изомер, декскетопрофен, который в виде водорастворимой соли (троретамоловой) является действующим веществом препарата Дексалгин®, который равноценно ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Соединение с троретамоловой солью декскетопрофена и высокая степень очистки действующего вещества (от R(-)-кетопрофена), которая составляет 99,9%, обеспечивают улучшенные физико-химические свойства препарата. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что декскетопрофена троретамол быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь, а максимальная концентрация в плазме крови достигается быстрее, чем у кетопрофена, и составляет 15–45 мин. Главным путем выведения декскетопрофена является конъюгация его с глюкуроновой кислотой с последующим

● **Таблица.** Рекомендации по лечению острой и хронической скелетно-мышечной боли в спине

● **Table.** Recommendations for the treatment of acute and chronic musculoskeletal lower back pain

Метод	Острая СМБ в спине		Хроническая СМБ в спине	
	Рекомендации	Уровень доказательности	Рекомендации	Уровень доказательности
Сохранение двигательной активности	Рекомендовано	Высокий		
НПВП	Рекомендованы	Высокий	Рекомендованы	Высокий
Миорелаксанты	Рекомендованы	Высокий	Рекомендованы	Низкий
Иглорефлексотерапия, массаж, ПИР	Рекомендовано	Низкий	Рекомендовано	Низкий
Постельный режим	Не рекомендован	Высокий	Не рекомендован	Высокий
Антиконвульсанты	Не рекомендованы	Высокий		
Антидепрессанты	Не рекомендованы	Низкий	Рекомендованы	Высокий
Кортикостероиды системно/эпидурально	Не рекомендованы	Низкий	Не рекомендованы	Низкий
Когнитивно-поведенческая психотерапия			Рекомендована	Высокий
ЛФК			Рекомендована	Высокий
Мануальная терапия			Рекомендована	Умеренный
«Школа боли в спине»			Рекомендована	Умеренный
Блокады миофасциальных триггеров			Рекомендованы	Низкий
Внутридисковые инъекции			Не рекомендованы	Низкий

выведением почками. Отсутствие в моче после приема декскетопрофена R(-)-изомера свидетельствует об отсутствии у человека биоинверсии S(+)-изомера. Мощная ингибирующая активность препарата Дексалгин® в отношении ЦОГ предопределяет его анальгезирующий эффект на периферическую и центральную нервную систему, при этом высокая противовоспалительная активность препарата сочетается с хорошей переносимостью [15].

Эффективность назначения Дексалгина у пациентов с болями в спине продемонстрирована в одном из последних исследований (2018 г.), включавшем в себя 217 человек (острая боль – 54,8%, хронический БС – 45,2%), проходивших стационарное лечение в неврологическом отделении ОКБ №1 г. Волгограда [16]. Всем пациентам назначали НПВП (Дексалгин) в сочетании с миорелаксантом. Дексалгин вводился в/м в дозировке 50 мг (2 мл) 1–2 раза в день в течение 2 дней, затем при необходимости прием препарата продолжался в дозе 25 мг 2 раза в день перорально в течение 5 дней. Анализ влияния болевого синдрома на повседневную активность оценивали по индексу Освестри ($32,3 \pm 19,2\%$). Обезболивающий эффект Дексалгина в целом был признан удовлетворительным у 88,4% женщин и у 89,5% мужчин.

В рамках многоцентровой программы «Остеоартрит: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» проведено открытое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности ступенчатой терапии декскетопрофеном у больных с острой БС и/или с обострением ОА коленных/тазобедренных суставов [17]. В исследование вошли 40 больных с обострением ОА коленных (II–III ст. по Келлгрэну – Лоуренсу)/тазобедренных суставов и/или НБС. Длительность болевого синдрома ≤ 6 недель, интенсивность боли ≥ 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Всем больным был назначен декскетопрофен по схеме: в первые 2 дня по 2 мл (50 мг) внутримышечно 2 раза в день, затем по 1 таблетке (25 мг) 2–3 раза в день в течение 5 дней. При оценке эффективности лечения врачом и пациентом наблюдались схожие результаты: через 1 сутки от начала терапии улучшение состояния отмечалось у 92,5 и 95,0% больных соответственно, к концу терапии – у 100% больных. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности и достаточной безопасности инъекционной формы декскетопрофена с последующим назначением пероральной формы препарата.

Согласно существующим в России рекомендациям по рациональному использованию НПВП у больных с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) должны использоваться селективные НПВП. К таковым относятся целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид. В отличие от большинства НПВП нимесулид (Нимесил®) преимущественно ингибирует провоспалительную изоформу ЦОГ-2, он является первым из синтезированных селективных ингибиторов ЦОГ-2 [2]. Одновременное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2, свойственное другим НПВП, значительно сужает спектр их применения из-за возможных побочных действий со стороны ЖКТ [6]. Еще одним преимуществом при назна-

чении этого препарата является его неокислотное происхождение (в молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена сульфонилидом), что обеспечивает дополнительное защитное действие на слизистую оболочку ЖКТ. Основным преимуществом перорального приема нимесулида является его лучшая по сравнению с другими НПВП переносимость. В частности, при применении нимесулида намного реже развивались желудочно-кишечные побочные эффекты, что, вероятнее всего, обусловлено его селективностью к ЦОГ-2 [18]. Существенным фактором безопасности нимесулида является наличие антибрадикининного и антигистаминного действия.

Особое внимание в последние годы уделяется влиянию НПВП на ткани суставов. Анальгетическая активность нимесулида близка к таковой у индометацина, диклофенака, пироксикама. Антипиретический эффект нимесулида (200 мг) сходен с действием парацетамола (500 мг) как у взрослых, так и у детей [2]. Среди больных, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, артериальная гипертензия (АГ) регистрируется более чем у $1/3$ пациентов [18]. Наиболее распространенным заболеванием суставов у лиц старше 65 лет является деформирующий ОА. Среди хронических воспалительных заболеваний суставов наиболее частым является ревматоидный артрит (РА), приводящей к инвалидизации в течение 3–5 лет от начала заболевания. Согласно Американской коллегии ревматологов, препаратами выбора для лечения ОА крупных суставов у пожилых пациентов с ОА в сочетании с АГ являются ингибиторы ЦОГ-2.

Дана оценка безопасности нимесулида у больных с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ [3]. Нимесулид (200 мг) назначался больным ($n = 20$), страдающим язвой или множественными (более 10) эрозиями желудка и/или двенадцатиперстной кишки, возникшими на фоне приема других НПВП. В контрольной группе ($n = 20$) после заживления НПВП-гастропатии назначался диклофенак-ректальные свечи (100 мг). Через два месяца наблюдения рецидив язвы зафиксирован у 33,3% получавших диклофенак и лишь у 5,6% получавших нимесулид.

В другом исследовании проведена сравнительная оценка безопасности нимесулида у больных с РЗ, имеющих в анамнезе язвы или множественные эрозии (МЭ) слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки [19]. Под наблюдением находились 42 больных в возрасте от 22 до 73 лет, страдающих РА, длительно принимавших НПВП (не менее 6 месяцев). Критерием включения в исследование было заживление язв или эрозий. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе ($n = 22$) назначался Нимесил (100 мг 2 р/сут), во 2-й группе ($n = 20$) – диклофенак-свечи (50 мг 2 р/сут) + ранитидин (150 мг/сут); назначение НПВП проходило под контролем эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) до и через 12 недель после начала лечения. В 1-й группе рецидив язвы желудка отмечен в 5,6%, во 2-й рецидив язв и МЭ – в 33,3%. Сделан вывод, что Нимесил может быть рекомендован как препарат выбора при необходимости приема НПВП у пациентов, имеющих в анамнезе НПВП-индуцированные гастропатии [19].

Продемонстрирована эффективность назначения Нимесила у 56 пациентов молодого возраста (средний возраст $21,5 \pm 1,5$ года) с дорсалгиями, вызванными клинической манифестацией верифицированного остеохондроза позвоночника [20]. Режим назначения препарата: лицам с 18 лет – по 100 мг 2 раза в сутки, максимальная продолжительность курса лечения – 15 суток. До начала лечения интенсивность острого болевого синдрома по ЧРШ составляла 8,2 балла, на фоне терапии, через 7 дней – 5,7 балла и через 14 дней – 1,1 балла. Полученные данные позволяют говорить о высокой противоболевой эффективности препарата Нимесил, хорошей переносимости препарата (отсутствие жалоб на диспепсические расстройства) лицами молодого возраста (20–23 года) с дорсалгиями.

Назначение нимесулида рекомендуется также при хроническом системном заболевании, характеризующемся воспалительным поражением суставов позвоночника, – анкилозирующем спондилоартрите (АС) (болезнь Бехтерева) [21]. АС развивается у лиц молодого возраста (15–30 лет), и часто в процесс вовлекаются периферические суставы. Нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС) при АС отмечаются в 20–22% случаев. У пациентов с персистирующей активностью АС терапия НПВП должна быть длительной. Вследствие чего назначение нимесулида при АС является наиболее целесообразным из-за невысокого риска развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ и ССС.

Ниже приводятся клинические случаи наблюдения за больными с диагнозом «СМБ», которым назначены НПВП.

Клинический случай 1

На прием 19.03.2019 обратилась больная А. 74 лет с жалобами на обострение хронического болевого синдрома в пояснично-крестцовой области. Считает себя больной более 5 лет. Из анамнеза известно, что больная страдает гипертонической болезнью (ГБ), по данным рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлены инволютивные дегенеративные изменения позвоночника (спондилоартроз, множественные краевые остеофиты, остеопороз, левосторонний сколиоз, коксартроз). Диагноз «СМБ (НБС, ОА различной локализации)». Ранее принимала НПВП (разных групп), миорелаксанты, антиконвульсанты, курсами проводит витаминотерапию, выполняла лечебную гимнастику и физиотерапию. Выраженность болевого синдрома оценена с использованием тестов и шкал: 1) численно-рейтинговая шкала боли (ЧРШ); 2) скрининг-тест (The Keele STarT Back Screening Tool; SBST) выраженности болевого синдрома в последние 2 недели с оценкой факторов риска развития иммобилизации вследствие НБС; 3) диагностический опросник нейропатической боли (Neuropathic pain diagnostic questionnaire; DN4); 4) индекс Освестри (Oswestry Disability Index; ODI). В момент осмотра получены результаты: интенсивность боли в спине по ЧРШ (за последние 24 часа) составила 2 балла, боли в ноге при ходьбе (за последние 24 часа) – 4 балла, выраженность болевого синдрома при пальпации – 3 балла; SBST –

4 балла; DN4 – 5 баллов, ODI – 34%. Пациентка принимает гипотензивные препараты, курсами – симптоматические препараты медленного действия (*Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA*). На фоне базовой терапии назначен Нимесил по 1 пакетику (100 мг) 1 раз в день в течение 4 дней. Оценка динамики состояния проведена на 14-й день терапии, была получена положительная динамика по всем показателям: ЧРШ – 0–1 балл, SBST – 1 балл; DN4 – 2 балла, ODI – 10%. Также оценка состояния больной через 30 дней не выявила отрицательной динамики. Пациентка оценила эффективность проводимой терапии по субъективной 5-балльной шкале на 4 балла. *Комментарий:* показанием к пероральному назначению Нимесила в минимальной дозировке коротким курсом у данной больной является ее возраст и наличие ССС в виде ГБ, выраженность болевого синдрома < 4 баллов; отягчающим фактором у данной больной является также длительный анамнез приема других НПВП. Получена положительная динамика, лечение на данный момент прекращено. Таким образом, короткий курс Нимесила позволил купировать обострение хронического болевого синдрома.

Описан схожий опыт назначения Нимесила (100 мг) у пациентки 54 лет с диагнозом «спондилоартроз (фасеточный синдром)» [22]. Нимесил назначался 2 раза в сутки в сочетании с ИПП (омепразол 20 мг в день). В качестве адьювантной терапии использовался комплексный препарат из группы SYSADOA, содержащий глюкозамин и хондроитин. Через 2 недели терапии интенсивность боли снизилась на 30% (с 63 до 44 баллов по ВАШ). После купирования болевого синдрома НПВП был отменен, продолжена терапия SYSADOA и добавлен антидепрессант.

Клинический случай 2

На амбулаторный прием 29.03.2019 обратилась пациентка Ф. 44 лет с жалобами на боли в нижней части спины, которые беспокоят ее в течение 2 недель. Периодически боли в спине отмечает в течение последнего года. Из анамнеза известно, что у больной имеется гонартроз, спондилоартроз (данные МРТ поясничного отдела позвоночника), сахарный диабет II типа. Диагноз «СМБ (НБС, ОА коленных суставов)». Ранее пациентка принимала НПВП разных групп, курсами выполняла упражнения по лечебной гимнастике. Выраженность болевого синдрома оценена с использованием: 1) ЧРШ; 2) SBST; 3) DN4; 4) ODI. В момент осмотра получены результаты: интенсивность боли в спине по ЧРШ (за последние 24 часа) составила 6 баллов, боли в ноге при ходьбе (за последние 24 часа) – 1 балл, выраженность болевого синдрома при пальпации – 2 балла; SBST – 3 балла; DN4 – 4 балла, ODI – 34%. Пациентке назначен декскетопрофен (Дексалгин) 2 мл (50 мг) в/м, инъекции в течение 2 дней с последующим переходом на таблетированную форму Дексалгина (25 мг) 3 раза в день в течение 3 дней. Оценка динамики состояния проведена на 14-й день терапии, была получена положительная динамика по всем показателям: ЧРШ – 0 баллов, SBST – 0 баллов; DN4 – 1 балл, ODI – 0%.

Положительная динамика отмечена больной на 7-й день терапии. Пациентка использует в домашних условиях глюкометр, изменений уровня глюкозы крови на фоне терапии отмечено не было. Также оценка состояния больной через 30 дней не выявила отрицательной динамики. Пациентка оценила эффективность проводимой терапии по субъективной 5-балльной шкале на 5 баллов. *Комментарий:* показанием к назначению инъекционной формы декскетопрофена являлась выраженность болевого синдрома ≥ 4 баллов по ЧРШ; получена положительная динамика, на данный момент лечение прекращено.

Описан схожий клинический случай назначения Дексалгина у пациентки 48 лет с СМБ с эпизодами иррадиации в правую ногу [23]. Больной назначался Дексалгин® (50 мг, в/м 2 р/сут, 2 дня) с последующим переходом на пероральный прием (25 мг, 2 р/сут, 5 дней) и Мидокалм (150 мг, 3 р/сут, 7 дней). У пациентки отсутствовали симптомы «красных флажков» и противопоказания к назначению НПВП (аллергическая реакция на НПВП в анамнезе, высокий кардиоваскулярный риск, язва/множественные эрозии ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника, хроническое заболевание почек при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). Динамика состояния оценена через 1 неделю: отмечено купирование болевого синдрома (боль по ВАШ 2 мм), что позволило прекратить анальгетическую терапию.

Клинический случай 3

На амбулаторный прием 11.04.2019 обратился пациент Р. 38 лет с жалобами на боли в нижней части спине, которые возникли остро (после физической нагрузки), беспокоят около 10 дней. Периодически болевой синдром беспокоит в течение 3 последних лет, к врачам не обращается, лечится самостоятельно (миорелаксанты, витамины, гимнастика). Из анамнеза известно, что хроническими заболеваниями не страдает, патологии ЖКТ не выявлено. Диагноз «СМБ (НБС)». Выраженность болевого синдрома оценена с использованием: 1) ЧРШ; 2) SBST; 3) DN4; 4) ODI. В момент осмотра получены результаты: интенсивность боли в спине по ЧРШ (за последние 24 часа) составила 6 баллов, боли в ноге при ходьбе (за последние 24 часа) – 1 балл, выраженность болевого синдрома при пальпации – 3 балла; SBST – 3 балла; DN4 – 2 балла, ODI – 40%. Назначен декскетопрофен (Дексалгин) 2 мл (50 мг), в/м инъекции в течение 2 дней с последующим переходом на нимесулид (Нимесил) 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Также больному был рекомендован щадящий двигательный режим. Оценка динамики состояния проведена на 14-й день терапии, была получена положительная динамика по всем показателям: ЧРШ – 1 балл, SBST – 0 баллов; DN4 – 0 баллов, ODI – 0%. Оценка состояния была проведена через 30 дней, отрицательной динамики не отмечено. Пациент оценил эффективность проводимой терапии по субъективной 5-балльной шкале на 5 баллов. *Комментарий:* показанием к назначению инъекционной формы декскетопрофена являлась выраженность болевого синдрома ≥ 4 баллов по ЧРШ. Отсутствие «красных флажков» и противопоказания

к назначению НПВП позволили говорить о возможности перейти на растворимую форму НПВП (Нимесил), что не ограничивает больного его мобильность; получена положительная динамика, на данный момент лечение прекращено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной задачей терапии острых неспецифических болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника является в первую очередь их купирование. Данная задача ориентирована на препараты группы НПВП с максимально эффективным отношением «риск – польза»: в настоящее время особого внимания заслуживает последовательное применение декскетопрофена и нимесулида. При выборе препарата из группы НПВП, особенно пожилым пациентам с коморбидными состояниями, необходимо, во-первых, оценить анальгетический и противовоспалительный потенциал препарата, во-вторых, его безопасность, в том числе сердечно-сосудистую [6].

Итак, выбор НПВП, оптимального для пациента, осуществляется с учетом целого комплекса факторов – безопасности, эффективности, селективности, совместимости с другими препаратами, наличия коморбидной патологии, индивидуальной чувствительности. Для оптимизации комплаенса у пациентов с неспецифической болью в спине необходимо улучшать комплексную индивидуальную программу. Для купирования боли – назначать эффективные НПВП с хорошей переносимостью, минимальным количеством побочных симптомов, удобным режимом приема, возможностью сочетать инъекционные и пероральные формы. При боли в спине большое значение имеет комплексное лечение, которое включает купирование боли, снятие воспалительного процесса, усиление обменных процессов, предупреждение хронизации заболевания, проведение полноценного курса реабилитационных мероприятий, а также профилактику рецидива обострений.

Стандартная схема курса терапии Дексалгином: первые 2 дня инъекции 2–3 раза в день в зависимости от интенсивности боли, с последующим переходом на пероральный прием по 1 таблетке или саше (25 мг) 3 раза в день; терапии Нимесилом – 100 мг 2 раза в сутки не более 15 дней. В связи с высокой анальгезирующей эффективностью препарата продолжительность курса лечения Дексалгином не более 5 дней. Возможно сочетанное назначение инъекционной формы Дексалгина в первые 2 дня, затем пероральный прием Нимесила – 7–10 дней.

Еще раз подчеркнем, что наиболее целесообразным способом применения НПВП является пероральный прием, использование инъекционных форм НПВП показано для кратковременного лечения очень интенсивной острой СМБ и/или при невозможности перорального приема [1]. Длительное (более трех дней) применение инъекционных форм НПВП неоправданно с точки зрения эффективности и безопасности.



Поступила/Received 05.06.2019

- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov E.L., Iakhno N.N., Karateev A.E., et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2016; 54 (3): 247-265.] (In Russ.) doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>.
- Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Нимесулид при лечении острой и хронической боли в клинической практике. *Медицинский совет*. 2017;11:126-132. [Imametdinova G.R., Chichasova N.V. Nimesulide in treatment of acute and chronic pain in clinical practice. *Meditsinsky Sovet*. 2017;11:126-132.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-126-132>.
- Беляева И.Б., Лила А.М., Мазуров В.И., Раймуев К.В. Алгоритм фармакологического лечения остеоартрита колена сустава (рекомендации ESCO-2016). *Эффективная фармакотерапия*. 2017;27:8-13. [Belyaeva I.B., Lila A.M., Mazurov V.I., Raymuyev K.V. Algorithm for knee osteoarthritis pharmacological treatment (ESCEO recommendations, 2016). *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;27:8-13.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29913371>.
- Данилов А.Б., Коржавина В.Б. Новые возможности терапии скелетно-мышечной боли. *Медицинский совет*. 2019;6:34-40. [Danilov A.B., Korzhavina V.B. New therapeutic options for musculoskeletal pain. *Meditsinsky Sovet*. 2019;6:34-40.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-34-40>.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4-24. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(1):4-23.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тангиева А.Р. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата для симптоматической терапии ревматических заболеваний: фокус на нимесулид. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;19:26-31. [Karateyev D.E., Luchikhina E.L., Tangiyeva A.R. Selection of non-steroidal antiinflammatory drug for symptomatic therapy of rheumatic diseases: focus on nimesulide. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;19:26-31.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35215685>.
- Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*. 2013;15(9):95-100. [Karateev A.E. Diseases of the musculoskeletal system in practice in 2102 doctors of different specialties: pathology structure and experts' opinion on the effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs (preliminary data of CROWN-2 epidemiological studies). *Consilium medicum*. 2013;15(9):95-100.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20734187>.
- Кетова Г.Г., Барышева В.О. Болевой синдром в практике врача. Возможности применения декскетопрофена. *Медицинский совет*. 2019;6:47-50. [Ketova G.G., Barysheva V.O. Pain syndrome in medical practice. therapeutic potential of dexketoprofen administration. *Meditsinsky Sovet*. 2019;6:47-50.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-47-50>.
- Каратеев А.Е., Лила А.М., Чурюканов М.В. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):485-492. [Karateev A.E., Lila A.M., Churyukanov M.V., et al. Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: The results of the All-Russian PRINCIPLE project (Application of recommendations for NSAID use: a Goal-Oriented Change of Practice). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(5):485-492.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-485-492>.
- Зиновьева О.Е., Баринов А.Н. Патогенетическое лечение неспецифической боли в спине. *Медицинский совет*. 2018;9:25-28. [Zinovieva O.E., Barinov A.N. Pathogenetic treatment of non-specific back pain. *Meditsinsky Sovet*. 2018;9:25-28.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-25-28>.
- Дадашева М.Н., Тараненко Н.Ю. Оптимизация приверженности терапии у пациентов с неспецифической болью в спине. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):147-150. [Dadasheva M.N., Taranenko N.Yu. Optimizing adherence to therapy in patients with non-specific back pain. *Consilium Medicum*. 2016;18(9):147-150.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28426533>.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Цурган 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(2):175-184. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Tsurgan A.V., Gontarenko N.V. Therapy for acute/subacute musculoskeletal pain: results of the ATUSA (Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm) observational study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;12(2):175-184.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912175-184>.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с. [Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Back pain. M.: GEOTAR-Media, 2013. 368 p.] (In Russ.)
- Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии. *РМЖ*. 2007;29:2206-2211. [Burov N.E. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in anesthesiology and reanimatology. *RMI*. 2007;29:2206-2211.] (In Russ.)
- Шавловская О.А. Оценка эффективности терапевтического действия препарата Дексалгин (декскетопрофена трометамол) в лечении дорсопатии. *Неврология. Ревматология. Прил. к журн. Consilium medicum*. 2012;14(2):66-70. [Shavlovskaya O.A. Evaluation of the effectiveness of the therapeutic action of the drug Dexamol (dexketoprofen trometamol) in the treatment of dorsoptia. *Neurologiya. Revmatologiya. Suppl. Consilium medicum*. 2012;14(2):66-70.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20176150>.
- Барулин А.Е., Курушина О.В. Боль в спине: гендерные особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2018;6:38-42. [Barulin A.E., Kurushina O.V. Back pain: gender differences and approaches to the therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2018;6:38-42.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-38-42>.
- 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.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29676201>.
- Шавловская О.А. Нимесулид в терапии болевого синдрома. *Неврология. Ревматология. Прил. к журн. Consilium Medicum*. 2013;1:12-15. [Shavlovskaya O.A. Nimesulide in pain syndrome treatment. *Neurologiya. Revmatologiya. Suppl. Consilium medicum*. 2013;1:12-15.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21372621>.
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудуоденальная переносимость нимесулида (Нимесил, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2-ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. *Научно-практическая ревматология*. 2003;1:36-39. [Karateyev A.E., Karateyev D.E., Nasonov E.L. Gastroduodenal safety of Nimesulid (Nimesil, Berlin Chemie) in rheumatic patients with history of ulcer. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2003;1:36-39.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19376598>.
- Кожухметова Р.А. Оценка эффективности применения нимесулида у пациентов молодого возраста с дорсалгией, вызванной клинической манифестацией остеохондроза позвоночника. *Наука и здравоохранение*. 2014;5:73-75. [Kozhakhmetova R.A. Estimation of efficiency of nimesulide in young patients with dorsalalgia, caused by clinical manifestation of osteochondrosis. *Nauka i zdoravoohranenie*. 2014;5:73-75.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25320054>.
- Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональные подходы к диагностике и терапии анкилозирующего спондилоартрита. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;12:34-39. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I. Rational approaches to diagnostics and therapy of ankylosing spondylitis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;12:34-39.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29289665>.
- Воробьева О.В. Рецидивирующий фасцеталгический синдром: анализ клинического случая. *Consilium Medicum*. 2018;2:106-111. [Vorobeva O.V. Recurrent facetalgia syndrome: clinical case analysis. *Consilium Medicum*. 2018;2:106-111.] (In Russ.) Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34935274>.
- Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е. Эффективная терапия острой скелетно-мышечной боли: декскетопрофен. *Неврология. Ревматология. Прил. к журн. Consilium Medicum*. 2018;1:58-61. [Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Karateev A.E. Effective therapy of acute musculoskeletal pain: dexketoprofen. *Neurologiya. Revmatologiya. Suppl. Consilium medicum*. 2018;1:58-61.] (In Russ.) doi: https://doi.org/10.26442/2414-357X_2018.1.58-61.

26-я Международная специализированная выставка

аптека

2019



2-5
ДЕКАБРЯ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон №7

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ



Международный форум-выставка

Традиционные медицинские
системы мира

Организатор:

ЕВРОЭКСПО



16+

РЕКЛАМА

www.aptekaexpo.ru

Роль митохондриальной дисфункции ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Н.Н. КОБЕРСКАЯ

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; 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторе:

Коберская Надежда Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (985) 222-02-63; e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре приводятся и обсуждаются доказательства, демонстрирующие важность митохондрий и связанных с ними процессов в патогенезе болезни Альцгеймера. Обсуждается митохондриальная дисфункция как потенциально возможная терапевтическая мишень при лечении болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, а также различные лекарственные стратегии, направленные на нарушение функций митохондрий и развитие окислительного стресса.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, митохондрия, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, коэнзим Q10, идебенон

Для цитирования: Шавловская О.А. Лечение пациента с болью в нижней части спины. *Медицинский совет.* 2019;12:34-40. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-34-40>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of mitochondrial dysfunction IN ALZHEIMER'S DISEASE

Nadezhda N. KOBERSKAYA

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): 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Str., 8, Bldg. 2; 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1,

Author credentials:

Koberskaya Nadezhda Nikolaevna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, 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 (985) 222-02-63; e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

ABSTRACT

This review presents and discusses evidence demonstrating the importance of mitochondria and related processes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Mitochondrial dysfunction is currently emerging as a potential therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. This paper also reviews various drug strategies aimed at mitochondrial dysfunction and the development of oxidative stress.

Keywords: Alzheimer's disease, mitochondria, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, coenzyme Q10, idebenon.

For citing: Koberskaya N.N. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:34-40. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-34-40>.

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

Больная Альцгеймера (БА) – распространенное нейродегенеративное заболевание, одна из самых частых причин развития когнитивных нарушений, достигающих степени деменции. Во всем мире каждые 7 секунд диагностируется новый случай БА, а во всем мире более 36,5 млн человек страдает БА [1]. По официальной статистике, у нас лишь около 9 тыс. пациентов с БА [2]. Большинство случаев БА списывают на естественные возрастные изменения («склероз»,

«маразм», «старческие причуды» и т.д.), и, по некоторым оценкам, порядка 90% российских случаев заболевания БА не диагностированы; пациенты с БА получают диагнозы хронической ишемии головного мозга, дисциркуляторной энцефалопатии, цереброваскулярной болезни [2].

В основе развития симптоматики при БА лежит отложение бета-амилоида с формированием внеклеточных сенильных бляшек и внутринейрональных включений тау-протеина, которое сопровождается нейрональной

синаптической, митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом и воспалительной реакцией [3]. Имеющиеся данные указывают на то, что отложение бета-амилоида усиливает митохондриальную дисфункцию посредством развития окислительного стресса [4]. Активно изучаются патофизиологические механизмы, лежащие в основе и других нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона (БГ) и боковой амиотрофический склероз (БАС). Поскольку митохондриальная дисфункция и окислительный стресс происходят на очень ранних стадиях нейродегенеративного процесса, они могут быть одной из важных и потенциальных терапевтических мишеней [4].

Множество экспериментальных исследований, от клеточных модельных систем *in vitro* и геномных анализов на животных моделях до патоморфологического исследования головного мозга человека, указывают на то, что дефицит митохондриальной функции является постоянным предшественником развития нейродегенеративного процесса [1, 4–6]. Снижение митохондриальной функции может предшествовать за десятилетия до клинической диагностики БА и, следовательно, может служить биомаркером развития БА, а также возможной точкой приложения терапии [7–9]. Доклинические модели БА *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали снижение митохондриальной функции, в том числе снижение митохондриального дыхания, снижение патологии и активности метаболических ферментов, усиление окислительного стресса и увеличение экспрессии бета-амилоида до развития альцгеймеровской патологии [7,8, 10–13]. Митохондриальная дисфункция включает в себя изменения ферментов митохондриальной дыхательной цепи с образованием активных форм кислорода, структурных аномалий митохондрий, развитием окислительного стресса и последующего апоптоза [5]. Эти митохондриальные нарушения отмечаются еще до процессов отложения бета-амилоида и тесно связаны с развитием бета-амилоидной и тау-патологии при БА [6].

ГИПОТЕЗА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО КАСКАДА

Как обсуждалось ранее, при БА отмечается внеклеточная агрегация бляшек бета-амилоида и образование внутриклеточных нейрофибриллярных клубков тау-протеина. Гиперфосфорилиция тау-протеина приводит к нарушению аксонального транспорта, в том числе транспорта митохондрий, который, наряду с дисфункцией митохондрий, положен в основу гипотезы митохондриального каскада при спорадической форме БА [1]. Гипотеза митохондриального каскада впервые была предложена Swerdlow в 2004 году, и в соответствии с ней митохондриальная дисфункция считается ранним и основным событием в патофизиологическом каскаде нейродегенеративного процесса [14]. Гипотеза митохондриального каскада проводит четкую границу между спорадической и наследственной формами БА. Центральным событием, согласно данной гипотезе, считается повреждение митохондриального генома и мутации в ядерных генах, кодирующих

митохондриальные белки, что приводит к снижению функции митохондрий, генерации активных форм кислорода и выходу цитохрома с последующей активацией апоптоза. В пользу данной гипотезы говорят исследования, выявившие ухудшение функции митохондрий у больных с БА, а также мутации в митохондриальных генах, связанные с риском развития БА: существуют данные о том, что риск развития БА выше у индивидуумов, матери которых болели БА, что согласуется с наследованием митохондрий по материнской линии [14]. Было выявлено, что генетическая предрасположенность регулирует функции митохондрий и проницаемость мембран, которая изменяется с возрастом и, следовательно, приводит к развитию симптомов, связанных с БА [4]. Предполагается, что наследственная аутосомно-доминантная и спорадическая формы БА не являются этиологически одинаковыми [4]. Митохондриальная дисфункция представляет собой связующее звено между этими двумя формами БА. При аутосомно-доминантной наследственной форме БА избыточное накопление бета-амилоида отрицательно влияет на митохондриальные функции, что дополнительно инициирует другие, связанные с БА патологические процессы, такие как окислительный стресс или нейровоспаление. Таким образом, в случае наследственной формы БА бета-амилоид является инициатором митохондриальной дисфункции, подобно классической теории амилоидного каскада [14]. Гипотеза митохондриального каскада предлагает иное развитие событий в случае спорадической формы БА, когда в противоположность наследственной форме БА митохондриальная дисфункция приводит к накоплению бета-амилоида, который, в свою очередь, нарушает функционирование митохондриальной транспортной цепи. В пользу такого хода событий говорят исследования митохондрий нейронов пациентов с БА, в которых было показано, что культуры клеток выделяли во внеклеточную среду бета-амилоид [14]. Активные формы кислорода, образующиеся при дисфункции митохондрий, регулируют активность у-секретазы (комплекса, осуществляющего протеолитическое расщепление бета-амилоида) и активируют экспрессию BACE1-протеазы, катализирующей стадию протеолиза белка – предшественника бета-амилоида с образованием нерастворимой формы бета-амилоида. При спорадической БА возрастное развитие митохондриальной дисфункции вызывает различные патологии, включая окислительный стресс и апоптоз [15]. Среди ферментов транспортной цепи митохондрий, которые демонстрируют полиморфизм при БА, выделяются белки пируватдегидрогеназного комплекса, кетоглутаратдегидрогеназного комплекса и цитохромоксидаза (CO), которые накапливают мутации в процессе старения, что приводит к снижению их активности. Таким образом, рассмотрение спорадической БА с точки зрения дисфункции митохондрий позволяет объяснить явную корреляцию ее развития с возрастом.

Гипотеза митохондриального каскада также рассматривает гиперфосфорилирование тау-протеина как событие, являющееся результатом митохондриальной дисфункции. Фермент киназа – гликогенсинтаза 3 α (ГКС3 α)

координирует стабильность цитоскелета и сохранение глюкозы, регулируя, таким образом, деление и рост клетки. Было показано, что этот фермент напрямую фосфорилирует тау-протеин, что приводит клетку к делению в условиях стимуляции трофическими факторами и низкого энергетического уровня. В этих условиях КГСЗр активируется сам и вызывает активацию клеточного цикла с последующей гибелью нейрона вследствие апоптоза – событие, происходящее в головном мозге при БА.

Рассмотрение БА с точки зрения митохондриальной дисфункции также объясняет неудачи терапии, направленной на уменьшение уровня бета-амилоида, у пациентов со спорадической формой БА. Гипотеза предполагает, что накопление бета-амилоида является следствием нарушения функции митохондрий и может представлять собой регуляторный механизм, вышедший из-под контроля. На это указывают неоднозначные данные по сложной сигнальной функции бета-амилоида как регулятора апоптоза, клеточной смерти, деления клеток и образования синапсов [1, 4, 6, 7]. Таким образом, рассмотрение бета-амилоида исключительно как клеточного токсина и попытка убрать его из системы могут привести к еще большему ее нарушению, не решая проблему митохондриальной дисфункции и факторов ее вызывающих.

МЕХАНИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БА

Митохондриальная дисфункция является одним из самых первых признаков БА [13, 16]. В 2005 году впервые было показано, что внутримитохондриальное накопление бета-амилоида предшествует внеклеточному накоплению [17]. Литературные данные свидетельствуют о том, что АроЕ4 (изоформа, связанная с повышенным риском БА у людей) оказывает прямое действие на митохондрии: в клетках Neuro-2a АроЕ4 значительно снижает дыхательную функцию комплексов III и IV митохондрий [18]. Литературные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи активности комплекса дыхательной цепи митохондрий и амилоидогенного процессинга белка – предшественника амилоида. Также следует принимать во внимание, что нарушение митохондриальной функции вследствие роста окислительного стресса может способствовать образованию бета-амилоидных олигомеров. Образующиеся пептиды вызывают еще большее повреждение митохондрий, что усугубляет окислительный стресс и может вызывать апоптоз. То есть именно нарушение митохондриальной функции запускает цикл самостимулированной генерации бета-амилоида. Митохондриальная дисфункция, по-видимому, играет важную роль в случаях раннего дебюта БА [10]. В связи с этим было отмечено снижение экспрессии митохондрий в генах окислительного фосфорилирования в неокортексе головного мозга при БА, и это снижение коррелировало с выраженностью деменции [10]. Кроме того, потеря целостности митохондрий играет важную роль в синаптической дисфункции [19]. Отложение бета-амилоида приводит к большему повреждению митохондрий [11], взаимодействуя с бета-амилоид-связывающей алкоголь-

дегидрогеназой митохондриального белка (нейрональный митохондриальный фермент, усиливает бета-амилоид-опосредованную митохондриальную и нейрональную дисфункцию). Образующийся комплекс предотвращает изменение проницаемости митохондриальной мембраны и снижение активности дыхательных ферментов. Кроме того, при БА также отмечалось изменение митохондриальной подвижности, вызывая митохондриальное сокращение в нейритах [20]. Бляшки бета-амилоида вызывают снижение количества подвижных митохондрий [11, 19, 20]. Кроме того, бета-амилоид нарушает деление и слияние митохондрий, изменяя экспрессию белков, которые регулируют этот процесс. Снижение потенциала митохондриальной мембраны вызывает изменение митохондриальной проницаемости, что является ранним фактором апоптоза. Высвобождение митохондриального цитохрома С из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму также является ключевым событием в активации каскада реакций, которые приводят к гибели клеток. Такие изменения в структуре митохондрий были отмечены в патогенезе БА [20]. Сообщалось, что пептиды бета-амилоида присутствуют не только в нейрональных клетках, но и в митохондриях [14]. При накоплении бета-амилоида в митохондриях развивается ингибирование митохондриального респираторного ферментного комплекса II и IV, что вызывает снижение продуцирования аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличение выработки факторов окислительного стресса при БА [15]. Было выявлено, что накопление бета-амилоида снижает активность фермента цикла трикарбоновых кислот. Накопление бета-амилоида приводит к нарушению функционирования митохондриальных кальциевых каналов и усилению высвобождения цитохрома С, что вызывает изменения гомеостаза Ca^{2+} , приводящие к апоптозу [21]. Митохондрии играют важную роль в поддержании гомеостаза Ca^{2+} в нейронах. Митохондриальные пути транспорта кальция, как и общенейрональные, регулируют такие важные функции нервных клеток, как высвобождение нейротрансмиттеров в синаптическое пространство и дыхание митохондрий за счет действия на Ca^{2+} -зависимые дегидрогеназы (поддержание биоэнергетического метаболизма). Нарушение гомеостаза кальция увеличивает восприимчивость нейронов к различным стресс-факторам. Чрезмерное накопление Ca^{2+} в митохондриях приводит к повышению проницаемости внутренней мембраны митохондрий, а также может вызвать повреждение внешней мембраны, что ведет к гибели нейрона вследствие некроза и/или апоптоза. Нарушение передачи кальциевых сигналов происходит еще на ранних стадиях заболевания. Таким образом, регуляторные системы поддержания гомеостаза Ca^{2+} в митохондриях могут быть привлекательными терапевтическими мишенями при разработке методов лечения БА [22].

Накопление бета-амилоида ингибирует транспорт белка в митохондрии, что приводит к мутации митохондриальной ДНК и ее повреждению [21]. Накопление бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-протеина нарушает морфологию, функции слияния и деления

митохондрий, вызывая деградацию митохондрий, кроме того, накопление бета-амилоида вызывает аномальную экспрессию митохондриальных белков деления и слияния, которые участвуют в механизмах митохондриального синтеза, вызывая нейродегенерацию [23,24]. Было изучено, что индуцированное бета-амилоидом гиперфосфорилирование тау-протеина вызывает ингибирование белка деления митохондрий, что приводит к аномальному удлинению митохондрий [25]. Считается, что окислительный стресс и нарушение функций митохондрий являются связующим звеном между синдромом Дауна и БА [26]. У больных с синдромом Дауна повышен риск развития БА: в возрасте 35–49 лет он составляет 8%, а в возрасте старше 60 лет – 75% [26]. Уже в раннем возрасте у больных с синдромом Дауна отмечается повышение уровня окислительного стресса и митохондриальная дисфункция [26].

КОЭНЗИМ Q10

В 1955 году британские ученые в Ливерпуле [27] выделили новый неомыляемый липид из слизистой оболочки кишечника лошадей. Позднее это вещество было идентифицировано как хинон, и было обнаружено, что оно распределяется в большинстве тканей животных. Его назвали убихиноном (что означает повсеместно присутствующий хинин). Через два года в лаборатории Висконсинского университета в США [28] обнаружили новый хинон во внутренней мембране митохондрий и назвали его коэнзимом Q из-за его важной роли в цепи переноса электронов и синтеза АТФ. Коэнзим Q10 (Ко Q10) содержится в нервно-митохондриальной мембране как кофактор для трех митохондриальных комплексов (комплексы I, II и III). КоQ10 оказывает потенциальное нейропротекторное действие. В мозге КоQ10 защищает нейроны, повышая стабильность клеточных мембран, уменьшает количество свободных радикалов [29]. КоQ10 является мощным антиоксидантом в митохондриальных мембранах, способствует эффективному транспорту электронов и защищает митохондрии от окислительного повреждения. Было обнаружено, что уровень КоQ10 снижается с возрастом, что делает митохондрии все более уязвимыми [29]; этот фактор может способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, значительный интерес был проявлен к терапевтическому применению КоQ10 при БА [29]. Тем не менее доклинической и клинической оценке эффективности КоQ10 препятствует его гидрофобность, что сильно ограничивает его использование *in vitro* и *in vivo* [30]. КоQ10 оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования нуклеарного фактора [29,30]. Введение КоQ10 пожилым трансгенным мышам с предшественником бета-амилоида и носительством пресенилина 1 привело к снижению уровней бета-амилоида-42 и снижению маркеров окислительного стресса в коре головного мозга [30]. Кроме того, добавление КоQ10 улучшало биоэнергетику мозга и частично предотвращало отложение бета-амилоида в коре головного мозга трансгенных мышей [30]. Было по-

казано, что КоQ10 – липофильно-антиоксидантное соединение, которое улучшает когнитивные функции, облегчает синтез АТФ и активирует митохондриальную функцию [31]. Хорошо известно, что добавки КоQ10 значительно увеличивают его содержание в головном мозге и обеспечивают защиту от опосредованных свободными радикалами биомолекул окислительного повреждения [31]. Предыдущие исследования первичной культуры нейронов показали, что КоQ10 значительно ингибирует химически индуцированную митохондриальную дисфункцию, ингибирует генерацию окислительного стресса митохондрий и нейродегенерацию [32]. КоQ10 также защищает культивируемые нейроны мозжечка от дегенерации, вызванной экзотоксином [32]. Исследование на крысах показало, что добавление КоQ10 значительно восстанавливало активность ацетилхолинтрансферазы [32].

Клинические испытания, систематические обзоры и метаанализы изучали безопасность и эффективность КоQ10 при лечении различных заболеваний. В двух обзорах последних клинических исследований КоQ10 сообщалось об отсутствии улучшения двигательных функций у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [24, 32]. Тем не менее другие клинические исследования пациентов с БП, БГ и атаксией Фридрейха показали, что лечение КоQ10 может задерживать функциональное снижение, особенно при БП [8, 25]. В четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, сравнивающих лечение КоQ10 у 452 пациентов на ранней или средней стадии БП, сообщалось об улучшении ежедневной активности и других параметров [8]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование эффективности КоQ10 у 609 пациентов с ранней стадией БГ не замедлило скорость функционального снижения пациентов [33]. В настоящее время недостаточно доказательств того, что терапия КоQ10 может задержать прогрессирование БГ, по крайней мере на ранних стадиях.

В клиническом исследовании оценки безопасности и переносимости КоQ10 и комбинированного лечения пациентов с легкой и умеренной БА 75 человек получали Ко Q10 по 2400 мг в день, витамин Е по 2400 ед, витамин С по 600 мг и альфа-липоевую кислоту в дозе 1800 мг или плацебо в течение 4 месяцев. Были оценены различные параметры, такие как безопасность, биомаркеры окислительного стресса в цереброспинальной жидкости, а также концентрация бета-амилоида (40 и 42) в цереброспинальной жидкости. Значимых различий с плацебо не было получено [8]. Клиническое исследование эффективности КоQ10 (многоцентровое плацебо-контролируемое) во II фазе также не показало значимых результатов между КоQ10 и плацебо [34].

ИДЕБЕНОН

Идебенон – синтетический аналог КоQ 10. Сообщалось, что идебенон легко проникает через гематоэнцефалический барьер и хорошо переносится при лечении, обладает хорошими антиоксидантными свойствами [35]. Выбор

препаратов для лечения хронической ишемии головного мозга с когнитивными нарушениями очень ограничен, поэтому идебенон – один из наиболее перспективных препаратов при когнитивных нарушениях различного генеза. Наиболее обнадеживающие результаты были получены при лечении идебеноном пациентов с атаксией Фридрейха (генетическое, прогрессирующее заболевание, которое обычно начинается в детстве и поражает множество систем, включая нервную систему и сердце). Было отмечено снижение маркеров окислительного стресса, при этом у многих пациентов также отмечалось улучшение соматических симптомов [11, 36]. В шестимесячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании идебенона у пациентов с атаксией Фридрейха обнаружилось улучшение неврологических функций и активности, связанной с повседневной жизнью [37]. Двенадцатимесячная открытая фаза этого исследования показала улучшение неврологической симптоматики на самой высокой дозе идебенона [38]. Первоначально «разрешено с условиями» для лечения атаксии Фридрейха в Канаде под торговым названием CATENA® идебенон был добровольно выведен с канадского рынка в 2013 году компанией Santhera Pharmaceuticals, сославшись на недостаточную эффективность.

Как *in vitro*, так и *in vivo* было выявлено, что идебенон оказывал нейропротективный эффект при нейротоксичности, индуцированной бета-амилоидом [39]. Клиническое исследование идебенона (360 мг/день) показало его нейропротекторное действие у пациентов с БА [40]. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с 450 участниками с БА от легкой до умеренной степени идебенон показал минимальный эффект в отношении когнитивного дефицита [41] и не был одобрен для лечения БА на основании результатов, не достигающих статистической значимости в более крупных исследованиях [41]. Неврологическое улучшение в ответ на лечение идебеноном отмечалось в моделях болезни Альцгеймера у грызунов [41, 42]. Идебенон защищает от гибели нейроны при стимуляции N-метил-D-аспартата-рецепторов (NMDA), но этот эффект отмечается только *in vitro* [43]. Исследования эффективности идебенона при БА дали неоднозначные результаты. Раннее двойное слепое исследование с умеренным числом пациентов (102 человека) показало статистически значимое улучшение памяти, внимания и поведения [35]. Несколько других исследований дали положительные результаты [9, 39, 40]. Однако в более крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании идебенон не показал своей эффективности в отношении замедления снижения когнитивных функций при БА [41]. Разрешение на использование идебенона для лечения БА в США не было получено. Таким образом, как и в случае атаксии Фридрейха, первоначальные большие надежды на идебенон в лечении болезни Альцгеймера остаются нереализованными.

Одногодичное двойное слепое исследование эффективности идебенона при БГ, к сожалению, не выяви-

ло значительных улучшений в показателях, связанных с прогрессированием заболевания [44]. Идебенон исследовался в лечении митохондриальных нарушений: митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS), наследственная оптическая нейропатия Лебера, а также мышечная дистрофия Дюшенна и рассеянный склероз. Хотя некоторые исследования еще не закончены, идебенон пока не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения каких-либо заболеваний.

В недавно проведенном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (3-я фаза исследования DELOS; номер: NCT01027884) у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД) было показано, что идебенон снижает выраженность дыхательных нарушений в течение 52-недельного периода исследования [45]. Эти данные подтверждают ранее опубликованные данные об эффективности идебенона в сохранении функции мышц выдоха в этой популяции пациентов. Стабилизация функции дыхательных мышц может потенциально отсрочить возникновение дыхательной недостаточности у этих пациентов [46]. Необходимы более продолжительные исследования, чтобы дополнительно подтвердить обнадеживающие эффекты лечения идебеноном, как это наблюдалось в рандомизированном контролируемом исследовании DELOS. Особое значение будет иметь корреляция между изменениями функции легких с течением времени. В этом контексте особый интерес представляет то, что у пациентов, получавших лечение идебеноном, в исследовании DELOS отмечалось меньше бронхолегочных осложнений, таких как инфекции дыхательных путей, по сравнению с пациентами в группе плацебо, что имеет клиническое значение [45].

Учитывая механизм действия, идебенон использовался для лечения нейродегенеративных заболеваний, в основе патогенеза которых лежала митохондриальная дисфункция [6]. В 2003 г. проводилось клиническое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности идебенона в дозе 5 мг/кг у 29 пациентов с генетически подтвержденным гомозиготным носительством атаксии Фридрейха и длительностью заболевания более 10 лет [12]. Были получены противоречивые результаты эффективности идебенона при лечении атаксии Фридрейха [47].

Появляется все больше свидетельств того, что митохондриальные дисфункции играют значительную роль в патофизиологических процессах наиболее распространенного нейродегенеративного расстройства – БА [1]. Доклинические исследования показали, что идебенон оказывает нейропротективный эффект при индуцированной бета-амилоидом нейротоксичности как *in vitro*, так и *in vivo* [1]. Клинические исследования показали нейропротекторные эффекты идебенона у пациентов с БА по шкалам оценки БА (ADAS-cog) [40]. Тем не менее в более широком многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании идебенон не показал своей эффективности в отношении снижения

когнитивных функций, связанных с БА [40]. Таким образом, как и в случае с атаксией Фридрейха, идебенон не был одобрен для лечения БА. В недавнем исследовании на животных было показано, что идебенон защищает клетки гиппокампа от преждевременной гибели [48].

Наследственная оптическая невропатия Лебера, редкое генетическое заболевание, вызывающее быструю и прогрессирующую двустороннюю потерю зрения, является единственным митохондриальным заболеванием, для которого идебенон (Raxone®) был одобрен Европейским медицинским агентством для лечения нарушений зрения у подростков и взрослых [49].

Традиционным антиоксидантам, таким как кофермент Q и витамин E, трудно достичь желаемого эффекта из-за их ограниченного распределения в митохондриях. Были предприняты различные усилия для повышения эффективности этих лекарственных средств, уменьшения дозировки препаратов и снижения побочных эффектов. Наиболее распространенным способом является присоединение этих антиоксидантов к липофильному и катионному трифенилфосфину. В присутствии липидорастворимой катионной фенильной группы (положительно заряженной), которая может связываться с митохондриальной мембраной (отрицательно заряженной), количество антиоксидантов, собранных в митохондриальной матрице, может возрасти в 100–1000 раз. Однако чрезмерное потребление липофиликатов может привести к деполяризации потенциала митохондриальной мембраны, поэтому эта стратегия все еще требует дальнейшего изучения.

Полимерные наночастицы считаются одной из наиболее многообещающих стратегий в области наномедицины, поскольку обладают рядом преимуществ по сравнению с обычными препаратами, такими как контролируемое высвобождение лекарственного средства, повышенная растворимость, целевое поглощение лекарственного средства и биоразлагаемость. Полимерные наночастицы могут быть структурно различными, они могут состоять из: (а) однородной полимерной матрицы, диспергирующей или растворяющей активный ингредиент (наносферы или матричные системы); (б) масляного ядра, окруженного полимерной мембраной с лекарственным средством, растворенным в жидком ядре или адсорбированным на поверхности наночастиц, в зависимости от его физико-химических свойств (нанокапсулы или систем резервуаров) [50]. Для приготовления этих наночастиц обычно используются природные или искусственные биоразлагаемые полимеры, и наиболее часто это поли-L-молочная кислота и сополимеры с гликолевой кислотой [50]. В клиническом исследовании оценивалась стабильность, раздражающее действие и антиоксидантная активность свободной формы идебенона по сравнению с наночастицами. Нанокапсулы, содержащие идебенон, готовили с использованием полиэтил-2-цианоакрилатов и оценивали их антиоксидантную активность в отношении фибробластов человека *in vitro* [50]. Авторы наблюдали повышенную стабильность и снижение раздражающего действия на слизистую оболочку наночастиц

с идебеноном, активность идебенона сохранялась после использования наноносителей в течение 90 дней [50]. Из-за плохой биодоступности идебенона после перорального и местного применения в вышеупомянутых исследованиях были попытки использовать различные методы для повышения эффективности идебенона при лечении нейродегенеративных заболеваний. Предлагаемые химические модификации идебенона в основном направлены на повышение активности идебенона на клеточном или митохондриальном уровне, в то время как нанотехнологические подходы направлены на разработку новых составов для улучшения системной и локальной эффективности идебенона. Обнадешивающие результаты, полученные при использовании различных систем доставки, таких как липосомы, циклодекстрины и наночастицы на основе липидов, могут открыть новые перспективы в терапевтическом применении этого сильного антиоксиданта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, митохондриальная дисфункция играет важную роль при развитии БА и может рассматриваться как терапевтическая мишень при лечении клинических симптомов БА. Ряд исследований показали потенциальную эффективность различных биоэнергетических и антиоксидантных средств, применяемых при лечении БА, например коэнзима Q10, карнитина, α-липоевой кислоты, идебенона, митоцелевых соединений, таких как витамин E, гинкго билоба, куркумин и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, на доклиническом этапе исследований, в отличие от большинства клинических испытаний. Это может быть связано с тем, что митохондриальная дисфункция отмечается на ранних доклинических стадиях БА, а фармакологическое вмешательство происходит позднее. Поэтому необходимы дополнительные исследования на ранних стадиях до клинического прогрессирования заболевания. Предполагается, что терапевтический эффект этих соединений заключается в уменьшении накопления бета-амилоида, восстановлении митохондриальных функций, синаптической пластичности, защите митохондрий от токсичного действия бета-амилоида, тем самым ослабляются когнитивные нарушения при БА, при гибели дофаминергических нейронов при БП и оказывают нейропротективный эффект при других нейродегенеративных нарушениях, таких как БАС, БГ [23]. В настоящий момент большое число исследователей в мире сходятся во мнении, что нарушение функций митохондрий и кальциевого гомеостаза является одним из ранних проявлений нейродегенерации и предшествует появлению когнитивных нарушений у больных БА. Поэтому препараты, направленные на коррекцию митохондриальных функций и митохондриального кальциевого гомеостаза, можно рассматривать в качестве перспективных подходов ранней терапии тех нейродегенеративных заболеваний, для которых одним из главных факторов риска является старение. 

Поступила/Received 05.06.2019

- Kumar A., Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Front. Pharmacol.* 2015;6:206.
- Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет.* 2015;5:28-33. [Parfenov V.A. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Meditsinsky Sovet*, 2015;5:28-33.] (In Russ).
- Alzheimer's A. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2015;11:332-384.
- Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1842,1219-1231.
- Eckert G.P. and Müller W.E. Mitochondrial dysfunction: cause and consequence of Alzheimer's. *Mitochondrion Aging Dis.* 2014;127,183-210.
- Du H. and Yan S.S. Mitochondrial medicine for neurodegenerative diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010;42:560-572.
- Moreira P.I., Carvalho C., Zhu X. et al. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1802,2-10.
- Müller T., Büttner T., Gholipour A.-F. Kuhn W. Coenzyme Q 10 supplementation provides mild symptomatic benefit in Patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2003;341:201-204.
- Bergamasco B., Scarzella L. La C.P. Idebenone, a new drug in the treatment of cognitive impairment in patients with dementia of the Alzheimer type. *Funct. Neurol.* 1994;9:161-168.
- Ahmed E. Moneim. Oxidant/Antioxidant Imbalance and the Risk of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research.* 2015;12:335-349.
- Hauptmann S., Scherping I., Drose S., Brandt U., Schulz K.L., Jendrach M., et al. Mitochondrial dysfunction: an early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2009;30(10):1574-1586.
- Meier T., Buyse G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. *J. Neurol.* 2009; 256(Suppl 1):25-30.
- Eckert A., Schmitt K., Gtz J. Mitochondrial dysfunction – the beginning of the end in Alzheimer's disease? Separate and synergistic modes of tau and amyloid- toxicity. *Alzheimers. Res. Ther.* 2011 Vol. 3,2:15.
- Swerdlow R.H., Khan S.M. A «mitochondrial cascade Hypothesis» for sporadic Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses.* 2004;63:8-20.
- Witte M.E., Geurts J.J., De Vries H.E. et al. Mitochondrial dysfunction: a potential link between neuro inflammation and neurodegeneration? *Mitochondrion.* 2010;10:411-418.
- Leuner K., Müller W.E., Reichert A.S. From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2012; 46,1:186-193.
- Caspersen C., Wang N., Yao J., Sosunov A., Chen X., Lustbader J.W., Xu H.W., Stern D., McKhann G., Yan S. Du. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2005;19,14:2040-2041.
- Nakamura T., Watanabe A., Fujino T., Hosono T., Michikawa M. Apolipoprotein E (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. *Mol. Neurodegener.* 2009;4,1:35-46.
- Calkins M.J., Manczak M., Reddy P.H. Mitochondria-Targeted Antioxidant SS31 Prevents Amyloid Beta-Induced Mitochondrial Abnormalities and Synaptic Degeneration in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2012;5(10):1103-1119.
- Zhu X., Perry G., Smith M.A., Wang X. Abnormal mitochondrial dynamics in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013;33(1):253-262.
- Lakatos A., Derbeneva O., Younes D. et al. Association between mitochondrial DNA variations and Alzheimer's disease in the ADNI cohort. *Neurobiol. Aging.* 2010;31:1355-1363.
- Hung C.H.-L., Ho Y.-S., Chang R.C.-C. Modulation of mitochondrial calcium as a pharmacological target for Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev. Elsevier B.V.*, 2010;9,4:447-456.
- Maruszak A., Żekanowski C., Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;35:320-330.
- Wang X., Su B., Siedlak S.L. et al. Amyloid- β over production causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008;105:19318-19323.
- Galpern W.R., Cudkowicz M.E. Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion.* 2007;7:146-153.
- Bambrick L.L., Fiskum G. Mitochondrial dysfunction in mouse trisomy 16 brain. *Brain Res.* 2008;1188:9-16.
- Festenstein G.N., Heaton F.W., Lowe J.S., Morton R.A. A constituent of the unsaponifiable portion of animal tissue lipids (λ max. 272 m μ). *Biochem J.* 1955;59(4):558-566.
- Crane F.L., Hatefi Y., Lester R.L., Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta.* 1957;25(1):220-221.
- Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001;20(6):591-598.
- Dumont M., Kipiani K., Yu F., Wille E., Katz M., Calingasan N.Y., et al. Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2011;27(1):211-223.
- Turunen M., Olsson J., Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004;1660:171-199.
- Ishrat T., Khan M.B., Hoda M.N. et al. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Behav. Brain Res.* 2006;171:9-16.
- McGarry A., McDermott M., Kiebertz K., de Bleeck E.A., Beal F., Marder K., Ross C., Shoulson I., Gilbert P., Mallonee W.M., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease. *Neurology.* 2017;88(2):152-59.
- Kaufmann P., Thompson J.L., Levy G. et al. Phase II trial of CoQ 10 for ALS finds in sufficient evidence to justify phase III. *Ann. Neurol.* 2009;66:235-244.
- Senin U., Parnetti L., Barbagallo-Sangiorgi G. et al. Idebenone in senile dementia of Alzheimer type: a multicenter study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1992;15:249-260.
- Parkinson M.H., Schulz J.B., Giunti P. Coenzyme Q10 and idebenone use in Friedreich's ataxia. *J. Neurochem.* 2013;126(Suppl 1):125-141.
- Di Prospero N.A., Baker A., Jeffries N., Fischbeck K.H. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6:878-886.
- Meier T., Perlman S.L., Rummey C., Coppard N.J., Lynch D.R. Assessment of neurological efficacy of idebenone in pediatric patients with Friedreich's ataxia: data from a 6-month controlled study followed by a 12-month open-label extension study. *J. Neurol.* 2012; 259:284-291.
- Weyer G., Babej-Dölle R., Hadler D., Hofmann S., Herrmann W. A Controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 1997;36:73-82.
- Gutzmann H., Kühl K., Hadler D., Rapp M.A. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry.* 2002;35:12-18.
- Thal L.J., Grundman M., Berg J., Ernstrom K. et al. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;61(11):1498-1502.
- Yamada K., Tanaka T., Han D., Senzaki K., Kameyama T., Nabeshima T. Protective effects of idebenone and alpha-tocopherol on beta-amyloid-(1-42)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo. *Eur J Neurosci.* 1999;11:83-90.
- Bruno V., Battaglia G., Copani A., Sortino M.A., Canonico P.L., Nicoletti F. Protective action of idebenone against excitotoxic degeneration in cultured cortical neurons. *Neurosci. Lett.* 1994;178:193-196.
- Ranen N.G., Peyser C.E., Coyle J.T., Bylsma F.W., Sherr M., Day L., Folstein M.F., Brandt J., Ross C.A., Folstein S.E. A controlled trial of idebenone in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 1996;11:549-554.
- McDonald C.M., Meier T., Voit T., Schara U., Straathof C.S., D'Angelo M.G., Bernert G., Cuisset J.M., Finkel R.S., Goemans N., et al. Idebenone reduces respiratory complications in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2016;26:473-480.
- Montenegro L., Turnaturi R., Parenti C., Pasquini L. Idebenone: Novel Strategies to Improve Its Systemic and Local Efficacy. *Nanomaterials.* 2018;8:87.
- Strawser C., Schadt K., Hauser L., McCormick A., Wells M., Larkindale J., Lin H., Lynch D.R. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: The present state. *Expert Rev. Neurother.* 2017;17:895-907.
- Fiebigler S.M., Bros H., Grobosch T., Janssen A., Chanvillard C., Paul F., Dörr J., Millward J., Infante-Duarte C. The antioxidant idebenone fails to prevent or attenuate chronic experimental auto-immune encephalomyelitis in the mouse. *J. Neuroimmunol.* 2013;262:66-71.
- Yu-Wai-Man P., Soiferman D., Moore D.G., Burté F., Saada A. Evaluating the therapeutic potential of idebenone and related quinone analogues in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion.* 2017;36:36-42.
- Montenegro L., Trapani A., Fini P., Mandracchia D., Latrofa A., Cioffi N., Chiarantini L., Picceri G.G., Brundu S., Puglisi G. Chitosan nanoparticles for topical co-administration of the antioxidants glutathione and idebenone: Characterization and in vitro release. *Br. J. Pharm. Res.* 2014;4:2387-2406.



15/10/19

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

АМБУЛАТОРНАЯ НЕВРОЛОГИЯ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Научные руководители и сопредседатели:

Федин Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор университетской неврологической клиники в городской клинической больнице № 15 им. О.М. Филатова

Мартынов Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент общественной общероссийской организации «Российское научное медицинское общество терапевтов»

09.00 – 18.00 Москва, Новый Арбат, 36
здание Правительства Москвы
Малый конференц-зал



МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва,
Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65

+7 495 699 81 84

www.medq.ru

info@medq.ru

Патогенетические подходы к терапии обострения хронической боли в спине:

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

И.В. БОРОДУЛИНА, А.П. РАЧИН

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121099, Россия, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Информация об авторах:

Бородулина Ирина Владимировна – к.м.н., врач-невролог, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилита-

ции и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рачин Андрей Петрович – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной деятельности Федерального государствен-

ного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

В настоящее время болевые синдромы в области спины являются широко распространенной проблемой. Патофизиологически боль может развиваться по ноцицептивному или нейропатическому пути, но часто присутствуют и оба этих компонента в общей картине болевого синдрома. Приоритетом терапевтической стратегии при данном виде боли является назначение эффективных комплексов медикаментозных препаратов на основании патогенетической доминанты заболевания.

Ключевые слова: хроническая боль, дорсалгия, боль в спине

Для цитирования: Бородулина И.В., Рачин А.П. Патогенетические подходы к терапии обострения хронической боли в спине: описание клинического случая. *Медицинский совет*. 2019;12:42-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-42-47>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenic approaches to the treatment of acute exacerbation of chronic back pain:

A CLINICAL CASE REPORT

Irina V. BORODULINA, Andrei P. RACHIN

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Rehabilitation and Health Resort» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 121099, Russia, Moscow, Novy Arbat St., 32

Author credentials:

Borodulina Irina Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for

Rehabilitation and Balneology» of the Ministry of Health of the Russian Federation
Rachin Andrei Petrovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science,

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Pain syndromes in the region of the back are currently a widespread problem. According to our understanding of the pathophysiology, pain can be divided into nociceptive and neuropathic pain, but both of these components are often present in the overall picture of the pain syndrome. The prescription of effective drug complexes based on the pathogenetic dominant of the disease is the priority of the therapeutic strategy for this type of pain.

Keywords: chronic pain, dorsalgia, back pain

For citing: Borodulina I.V., Rachin A.P. Pathogenic approaches to the treatment of acute exacerbation of chronic back pain: a clinical case report. *Meditsinsky Sovet*. 2019;12:42-47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-42-47>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронические болевые синдромы в области спины представляют собой одну из труднейших задач в повседневной клинической практике. Несмотря на пристальный интерес к этой проблеме и достигнутый успех в аспекте

ведения пациентов данной категории, патогенетическая многогранность хронического болевого синдрома часто является «камнем преткновения» для формирования адекватной терапевтической программы.

По патофизиологическим механизмам развития различается ноцицептивная и нейропатическая боль.

Ноцицептивный (от лат. *posse* – повреждать) компонент боли формируется вследствие действия раздражителя на периферические болевые рецепторы. В качестве такого раздражителя могут выступать внешние (термические, механические, химические) и внутренние (медиаторы воспаления, локальный ацидоз при мышечном спазме) факторы [1]. Ноцицептивная боль является саногенетическим механизмом защиты организма, предупреждая его структуры от дальнейшего повреждения.

Нейропатический компонент болевого синдрома возникает при поражении или нарушении функции периферических или центральных нервных структур, участвующих в контроле и проведении болевой импульсации [2]. Нейропатическая боль, как правило, является хронической и развивается за счет периферической и центральной сенситизации ноцицептивных нейронов. В настоящее время различные исследователи выдвигают в качестве гипотез несколько механизмов формирования нейропатического болевого синдрома: прямая стимуляция чувствительных нейронов, периферическая сенситизация ноцицепторов биологически активными веществами, аномальная активность поврежденных нервов, *sprouting*-процесс (прорастание симпатических волокон в спинномозговой узел) и т.д. [3–5]. В целом механизмы развития нейропатической боли делятся на центральные и периферические в зависимости от локализации преимущественно пораженной нервной структуры, при этом клинической основой может выступать широкий спектр заболеваний и патологических состояний [6, 7]:

- диабетическая полинейропатия,
- алкогольная полинейропатия,
- алиментарно-дисметаболические полинейропатии,
- постгерпетическая невралгия,
- тригеминальная невралгия,
- туннельная нейропатия,
- радикулопатия (вследствие дегенеративного поражения позвоночника),
- повреждение нервного волокна опухолью,
- фантомная боль,
- травма спинного мозга,
- постинсультная боль,
- рассеянный склероз,
- сирингомиелия и т. д.

НЕЙРОПАТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ДОРСАЛГИИ

Дорсалгия, или боль в спине, стала своеобразной пандемией современного мира. В повседневной практике врач наиболее часто сталкивается именно с такой локализацией болевого синдрома [8].

Распространенность данного заболевания настолько велика, что боль в спине признана глобальной мировой проблемой. Так, по результатам метаанализа, включившего 165 клинических исследований, проведенных в различных странах в период 1980–2009 гг., выявлено, что в среднем 31% населения в популяции страдает дорсалгией, при этом у 38% населения боль сохраняется не менее 1 года. Отмечено, что болью в спине чаще страдают женщины в возрасте от 40 до 80 лет [9].

Однако следует отличать так называемую вторичную, или специфическую, боль, являющуюся симптомом системных заболеваний, таких как первичные и метастатические опухоли позвонков, оболочек спинного мозга; переломы позвонков; инфекционные поражения позвонков и межпозвонковых дисков (туберкулез, бруцеллез и т. д.); неинфекционные воспалительные заболевания (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит); метаболические поражения костей (остеопороз, остеомалация); острые нарушения спинального кровообращения; отраженные боли при патологии внутренних органов (почечная колика, гинекологические заболевания).

Причиной первичной, или неспецифической, боли в спине является патологический дегенеративный процесс, вовлекающий структуры позвоночно-двигательного сегмента: мышечно-связочный комплекс; межпозвонковый диск (МПД); межпозвонковые суставы; невральные структуры (нервный корешок, твердая мозговая оболочка) [10].

Таким образом, дорсалгия обусловлена неспецифическим дегенеративным поражением костно-мышечной системы и соединительной ткани невисцеральной этиологии. Терминологически эти нозологии объединены в группу дорсопатий [11].

Широкое распространение и отсутствие однозначной стратегии терапии вывели проблему неспецифической боли в спине из разряда медицинских, сообщив ей социальные, экономические и психологические аспекты [9]. Имеются работы, посвященные анализу финансовых затрат государства, связанных с данной патологией, а также исследующие поведенческую модель пациентов с болевым синдромом [8, 9].

Существует множество разнородных факторов риска развития неспецифической боли в спине: наследственность, женский пол, ожирение, курение, тяжелые физические нагрузки, длительное пребывание в статической позе, которые приводят к дегенерации МПД. Однако определяющими аспектами являются нарушение трофики хрящевой ткани и повторяющиеся перегрузки позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) [12].

В литературе все факторы возникновения боли в спине авторы делят на корригируемые и некорригируемые, внешние и внутренние [13]. Среди внешних факторов выделяют: тяжелую физическую нагрузку, резкие движения, подъем тяжестей, низкую физическую активность, вредные привычки, сидячую работу. К внутренним факторам относятся: избыточная масса тела, высокий рост, генетическая предрасположенность, беременность, депрессия, старение [13].

Клинически болевой синдром в спине может быть охарактеризован по распространению и интенсивности, а также иметь отличительные признаки в зависимости от преимущественного вовлечения в патологический процесс той или иной структуры позвоночно-двигательного сегмента [14].

Так, по распространению и локализации дорсалгия может быть определена как:

- локальная – имеет распространение в пределах пораженного позвоночно-двигательного сегмента;

■ проекционная (рефлекторная) – распространяется за пределы пораженного позвоночно-двигательного сегмента в смежные области позвоночника или в конечности, однако не сопровождается симптомами повреждения нервного корешка;

■ радикулярная (корешковая) – всегда распространяется в зоне иннервации компримированного нервного корешка, сопровождается неврологическими симптомами радикулопатии.

В зависимости от преимущественного вовлечения в дегенеративный процесс определенной структуры позвоночно-двигательного сегмента дорсалгия может иметь соответствующую клиническую картину [15].

Болевой синдром при поражении межпозвоночного диска имеет следующие признаки:

- локализуется преимущественно в проекции межпозвоночного диска (межостистое пространство);
- усиливается в вертикальном положении, при длительном пребывании в положении сидя, при кашле и чихании;
- уменьшается в горизонтальном положении;
- сопровождается трудностями при наклоне вперед и разгибании из согнутого положения (ограничение движений, усиление боли);
- манифестирует, как правило, в возрасте до 35 лет;
- имеет ноцицептивную природу.

Боль при дегенеративном поражении дугоотростчатых суставов (спондилоартроз) имеет следующие признаки [16, 17]:

- локализуется в спине (преимущественно в паравerteбральных точках – проекции ДС);
- усиливается при длительном пребывании в положении сидя, с началом движения и при ходьбе;
- уменьшается в горизонтальном положении;
- ограничивает разгибание (усиливается при отклонении туловища назад) и ротацию;
- дебютирует в возрасте старше 35 лет;
- имеет ноцицептивную природу.

В патологический процесс при развитии дегенеративных изменений позвоночника неизбежно оказываются вовлечены мышечно-связочные структуры [18]. Мышечный компонент боли в спине может быть представлен спазмом, характеризующимся болезненностью в местах прикрепления мышцы к кости и ограничением амплитуды движения, либо миофасциальным синдромом, при этом боль развивается по ноцицептивному механизму. В литературных источниках содержатся сведения, что мышечно-связочные нарушения имеют место в 100% случаев неспецифической боли в спине и служат самым частым источником ноцицепции [19].

Миофасциальный синдром складывается из следующих критериев [20].

I. **Большие критерии** (все пять – составляющие синдрома):

- 1) жалобы на локальную боль;
- 2) ограничение объема движений;
- 3) пальпируемый тугий тяж в пораженной мышце;
- 4) участок повышенной чувствительности в пределах мышечного тяжа – триггерная точка;
- 5) характерная для данной пораженной мышцы зона отраженной боли.

II. **Малые критерии** (хотя бы один из трех присутствует в синдроме):

- 1) воспроизводимость боли при стимуляции триггерной точки;
- 2) вздрагивание при пальпации триггерной точки пораженной мышцы;
- 3) уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

Неспецифическая боль в спине с вовлечением дискового, суставного и мышечно-связочного компонентов клинически проявляется локальным или рефлекторным (отраженным) болевым синдромом.

Иная картина складывается в случае вовлечения нервного корешка при дискорадикулярном конфликте. Сдавление смещенным межпозвоночным диском нервного корешка обуславливает развитие компрессионной радикулопатии, а в патологический процесс оказываются вовлеченными твердая мозговая оболочка, эпидуральная жировая клетчатка, сосуды, периневральная соединительная ткань. Компрессия нервного корешка патогенетически связана с возникновением асептического воспалительного процесса и микроциркуляторными расстройствами, вследствие чего развивается локальная демиелинизация нервного волокна, таким образом, к ноцицептивному механизму подключается и нейропатический [21].

Клиническая картина при компрессионной радикулопатии характеризуется следующим симптомокомплексом:

- боль преимущественно в нижней конечности или в спине и нижней конечности;
- сенсорные нарушения в зоне иннервации нервного корешка;
- гипорефлексия в соответствующем сегменте;
- положительный симптом натяжения, выявляемый в пораженной конечности, при пояснично-крестцовой радикулопатии;
- нейропатический характер боли.

В клинической практике врача-невролога часто встречаются пациенты, имеющие сложный спектр сопутствующей патологии, в связи с чем в стратегии лечения возникает необходимость придерживаться сочетания медикаментозных препаратов таким образом, чтобы решить терапевтическую задачу и избежать побочных явлений.

В настоящей статье мы представляем клиническое наблюдение пациента с нейропатическим болевым синдромом вследствие компрессионной радикулопатии и коморбидной диабетической дистальной симметричной полинейропатии, на примере которого прослежена терапевтическая стратегия при сочетанной патологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная П. 63 лет обратилась в амбулаторном порядке с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника с периодическими прострелами в область крестца, иррадиирующие по заднебоковой поверхности левой нижней конечности, ощущение «ползания мурашек», жжение в дистальных отделах стоп, онемение латеральной части левой голени и пальцев стоп, больше выражено слева.

Болевые ощущения усиливаются в случае длительного пребывания в положении сидя и стоя, ходьбе более 1 км, подъеме тяжелых предметов, при разгибании туловища. Нарушение чувствительности пациентка ощущает постоянно, однако жжение в стопах усиливается в ночные часы.

Анамнестически впервые эпизод боли в нижней части спины пациентка отметила около пятнадцати лет назад на фоне резкой физической нагрузки, по поводу чего получала курс консервативного медикаментозного лечения и физиотерапии. Ремиссия заболевания длилась около пяти лет, но симптомы вернулись вновь после эпизода физической нагрузки (работа на дачном участке), при этом пациентка отмечает появление иррадиирующей боли в левой нижней конечности. Лечилась консервативно в поликлинике по месту жительства с положительным эффектом. Настоящее ухудшение состояния пациентка отмечает около недели назад после длительного пребывания в положении сидя и вибрационной нагрузки (автомобильная поездка). Самостоятельно применяла мазь с нестероидным противовоспалительным компонентом (НПВП), находилась в состоянии двигательного покоя, на фоне чего отмечает уменьшение интенсивности болевого синдрома.

При обращении в клинику была направлена на обследование: по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника были выявлены дегенеративные изменения в виде спондилоартроза дугоотростчатых суставов, спондилеза межпозвонковых дисков L3-L4, L4-L5, L5-S1 с формированием протрузий дисков L3-L4, L5-S1 и левосторонней грыжи L4-L5 межпозвонкового диска, компримирующей корешковый канал.

При клинико-неврологическом обследовании выявлены симптомы компрессионной радикулопатии: положительный симптом Ласега на 40 градусах подъема левой ноги, болезненность точек выхода седалищного нерва (Валле) слева, неврологический дефицит в виде сегментарной гипестезии в зоне иннервации L5-корешка слева, снижение ахиллова рефлекса слева; вертеброгенный синдром в виде локальной болезненности межостистых промежутков на уровне L4-S1-позвонков, болезненности и мышечного напряжения паравертебральных мышц пояснично-крестцового отдела позвоночника, больше слева. Следует отметить, что расстройство чувствительности у пациентки имело смешанный характер: была выявлена сегментарная гипестезия и полиневритический тип нарушения по типу «носка» в виде мозаично расположенных участков поверхностной гипестезии в пальцах стоп и гипералгезии, дизестезии в области лодыжек и тыла стоп.

Со стороны остальных черепных нервов патологии не выявлено. Мышечная сила и тонус в конечностях удовлетворительные. Сухожильные и периостальные рефлексы на руках симметричные, средней живости; на ногах: коленные рефлексы вызываются симметрично, живые, ахиллов рефлекс справа средней живости, слева ослаблен. Патологических рефлексов, рефлексов орального

автоматизма не выявлено. Координаторная сфера без изменений. Менингеальных и общемозговых симптомов нет. Гемодинамические показатели в норме. Температура тела 36,6 °С.

На основании данных анамнеза, клинико-неврологического осмотра, результатов нейровизуализационного обследования (МРТ) пациентке был выставлен диагноз: дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника, спондилез, спондилоартроз. Протрузии межпозвонковых дисков L3-L4, L5-S1. Левосторонняя грыжа L4-L5 межпозвонкового диска с признаками невралгической компрессии. Вертеброгенная (дискогенная) радикулопатия. Хронический рецидивирующий синдром. Стадия обострения. Умеренно выраженный болевой и мышечно-тонический синдром.

Стратегия лечения при неспецифической боли в спине базируется на клинической картине с учетом этиопатогенетического механизма и варианта течения заболевания и складывается, как правило, из следующих составляющих: соблюдения двигательного режима и медикаментозного лечения.

В данном случае имеет место обострение хронической неспецифической дорсалгии, осложненной радикулопатией. Основным этиопатогенетическим механизмом патологии является дегенеративное поражение межпозвонкового диска и дугоотростчатого сустава, повлекшее за собой вторичную компрессию нервного корешка.

Согласно европейским рекомендациям, активизация пациентов в острый период должна происходить в максимально короткие сроки [22]. При отсутствии симптомов компрессионной радикулопатии постельный режим не должен превышать 48 ч. Однако многочисленные исследования, включившие пациентов с радикулярным болевым синдромом, продемонстрировали или отсутствие достоверных различий между группой ранней активизации и группой «постельного режима», или усиление боли в последней выборке [23, 24]. В связи с этим пациентке была рекомендована активизация с постепенным расширением двигательной нагрузки и формированием правильного стереотипа бытовых движений.

По данным систематического обзора в зарубежных литературных источниках, наиболее эффективной медикаментозной поддержкой считается терапия НПВП [25]. НПВП являются «золотым стандартом» лечения неспецифической боли в спине благодаря своей способности влиять на болевую импульсацию на всех уровнях афферентной передачи от периферических ноцицепторов до чувствительных центров головного мозга. Механизм действия НПВП заключается в торможении синтеза простагландинов вследствие ингибирования ключевого фермента – циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к замедлению продукции простагландина E₂, тромбоксана A₂, а также снижению уровня лейкотриенов, кининов, гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления [26]. Всем НПВП присущи одинаковые свойства: жаропонижающее, обезболивающее, противовоспалительное.

Достаточно эффективным является применение средств локального применения, содержащих НПВП, в

частности Вольтарен® Эмульгель® (Voltaren® Emulgel®), разработанный в 1986 году. Препарат содержит диклофенак диэтиламин, модифицированный специально для наружного применения, который в виде патентованной формы – геля-эмульсии, соединяющего свойства крема и геля, обеспечивает наиболее эффективное местное лечение боли, воспаления или отека подкожно расположенных тканей-мишеней. Фармакологические исследования на добровольцах показали, что кожное применение препарата Вольтарен® Эмульгель® позволяет достигнуть эффективной концентрации диклофенака в ткани-мишени под местом нанесения препарата, например в мышце, синовиальной оболочке или синовиальной жидкости. Чем ближе к коже расположена ткань-мишень, тем выше в ней концентрация препарата. Сравнительно низкая концентрация диклофенака в плазме при местном применении играет решающую роль в обеспечении отличной переносимости препарата Вольтарен® Эмульгель®, благодаря которой он служит средством выбора для лечения геронтологических пациентов с дегенеративными поражениями позвоночника.

Количество диклофенака, всасывающегося через кожу, пропорционально площади обрабатываемой поверхности и зависит как от суммарной дозы наносимого препарата, так и от степени гидратации кожи. После нанесения на поверхность кожи площадью 400 см² препарата Вольтарен® Эмульгель®, гель для наружного применения 2% (2 нанесения в сутки), концентрация действующего вещества в плазме соответствует его концентрации при использовании 1%-ного геля диклофенака (4 нанесения в сутки). На 7-й день относительная биодоступность препарата (отношение AUC) составляет 4,5% (для эквивалентной дозы натриевой соли диклофенака). При ношении влагопроницаемой повязки всасывание не изменялось.

Следует также отметить, что измерялась концентрация диклофенака в плазме, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости при нанесении препарата на область пораженного сустава: C_{\max} в плазме были приблизительно в 100 раз ниже, чем после перорального введения такого же количества диклофенака. 99,7% диклофенака связывается белками плазмы, главным образом, с альбуминами (99,4%). Диклофенак преимущественно распределяется и задерживается в тканях, подверженных воспалению, таких как суставы, где его концентрация в 20 раз выше, чем в плазме.

Метаболизм диклофенака осуществляется частично путем глюкуронизации неизменной молекулы, но преимущественно посредством однократного и многократного гидроксирования, что приводит к образованию нескольких фенольных метаболитов, большинство из которых превращается в глюкуронидные конъюгаты. Два фенольных метаболита биологически активны, но в значительно меньшей степени, чем диклофенак.

Общий системный плазменный клиренс диклофенака составляет (263±56) мл/мин. Конечный T_{1/2} составляет 1–2 ч. T_{1/2} метаболитов, включая два фармакологически активных, также непродолжителен и составляет 1–3 ч.

Один из метаболитов (3'-гидрокси-4'-метоксидиклофенак) имеет более длительный период полувыведения, однако этот метаболит неактивен. Большая часть диклофенака и его метаболитов выводится с мочой.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВОЛЬТАРЕН® ЭМУЛЬГЕЛЬ®

Взрослым и детям старше 12 лет препарат наносят на кожу 2 раза в сутки (каждые 12 ч, желательно утром и вечером), слегка втирая в кожу.

Необходимое количество препарата зависит от размера болезненной зоны. Разовой дозы препарата – 2–4 г (что по объему сопоставимо, соответственно, с размером вишни или грецкого ореха) достаточно для обработки зоны площадью 400–800 см². После нанесения препарата руки необходимо вымыть.

Длительность лечения зависит от показаний и отмечаемого эффекта. Гель не следует применять более 14 дней при посттравматических воспалениях и ревматических заболеваниях мягких тканей без рекомендации врача. Если через 7 дней применения терапевтический эффект не наблюдается или состояние ухудшается, следует обратиться к врачу.

Для удаления защитной мембраны следует применять навинчивающуюся крышку в качестве ключа (углубление с выступами с внешней стороны крышки). Необходимо совместить углубление на внешней стороне крышки с фигурной защитной мембраной тубы и повернуть. Мембрана должна отделиться от тубы.

Необходимо придерживаться правила, что анальгетики на второй ступени лечения назначаются строго по схеме, а не по требованию. Принцип «по часам» означает, что лекарственные средства должны приниматься регулярно с учетом времени действия препарата до возникновения боли, а не по необходимости, так как дозы, предотвращающие появление боли, гораздо ниже тех, которые необходимы для снятия уже возникшего болевого ощущения.

В качестве ко-анальгетиков применяются неопиоидные анальгетики центрального действия (габапентин, прегабалин, флупиртин) и миорелаксанты (баклосан, тизанидин, толперизон).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время распространенность хронических болевых синдромов очень высока, а причины и патогенез предъявляемых пациентом жалоб часто бывают многокомпонентны. В ряде случаев недостаточная диагностика становится причиной неудач в курации больного. Проанализировав особенности клинических проявлений, лечащий врач имеет возможность составить представление о преобладании тех или иных патогенетических механизмов в каждом конкретном случае и подобрать индивидуальную адекватную схему лечения. Наличие нейропатического компонента в структуре болевого синдрома заставляет определять и учитывать все подлежа-

щие механизмы, как патофизиологические, так и поведенческие, для успешного ведения пациента данного профиля.

Следует отметить, что пациент с хронической болью в спине всегда является неким вызовом для клинициста как в плане диагностики, так и стратегии назначения рационального лечения. В связи с этим наиболее важным представляется мнение основываться на принципах доказательной медицины в определении плана лечения,

а также учитывать спектр сопутствующих заболеваний, способных влиять на общую клиническую картину. Немаловажным фактором в комплексной терапии болевого синдрома является формирование у пациентов социальной модели поведения, включающей мероприятия, направленные на снижение факторов риска и профилактику обострений, а также понимание необходимости обращения за своевременной медицинской помощью во избежание хронизации боли.



Получила/Received 25.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Турбина Л.Г., Гордеев С.А. Нейропатическая боль: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Клиническая лекция. *Доктор.ру*. 2013;5(83):56-60. [Turbina L.G., Gordeev S.A. Neuropathic pain: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment. Clinical lecture. *Doctor.ru*. 2013;5(83):56-60.] (In Russ.)
2. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. *Клиническая геронтология*. 2007;13(2):27-36. [Danilov A.B. Neuropathic pain. Clinical gerontology. 2007;13(2):27-36.] (In Russ.)
3. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. eds. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press, 1994:164-222.
4. Vardeh D., Mannion R.J., Woolf C.J. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):50-69.
5. Stillman M. Clinical approach to patients with neuropathic pain. *Cleveland Clin. J. Med*. 2006;73(8):726-739.
6. Bouhassira D. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
7. Woolf C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann. Intern. Med*. 2004;140(6):441-451.
8. Hoy D., Bain C., March L., Brooks P. et al. A Systematic Review of the Global Prevalence of Low Back Pain. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(6):2028-2037.
9. Schnitzer T.J. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol*. 2006;25:22-29.
10. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2016;10:140-153.
11. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. [International Classification of Diseases, 10th Revision] (In Russ.)
12. Hadler N.M. Point of View: Risk Indicators of Low Back Pain Among Workers in Japan. *Spine*. 1997;22(11):12-19.
13. Walker B. The Prevalence of Low Back Pain: A Systematic Review of the Literature from 1966 to 1998. *Journal of Spinal Disorders*. 2000;13(3):205-217.
14. Blyth F.M., March L.M., Nicholas M.K., Cousins M.J. Self-management of chronic pain: a population-based study. *Pain*. 2005;113(3):285-292.
15. Radcliffe M. Pain management is still not being taken seriously. *Nurs Times*. 2008;104(47):17-23.
16. Дубовская С.С., Дубовская Н.С. Боль в спине: актуальные вопросы. *Ревматология*. 2009;6:43-46. [Dubovskaja S.S., Dubovskaja N.S. Back pain: topical issues. *Revmatologiya*. 2009;6:43-46.] (In Russ.)
17. Куприненко Н. Синдром боли в спине: дифференциальная диагностика и терапия. *Новости медицины и фармации*. 2007;8(225):22-23. [Kuprinenko N. Back pain syndrome: differential diagnosis and therapy. *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2007;8(225):22-23.] (In Russ.)
18. Бородулина И.В., Супонева Н.А., Бадалов Н.Г. Неспецифическая боль в спине: клинико-патогенетические особенности и возможности терапии. *PMЖ*. 2016;25:1699-1704. [Borodulina I.V., Suponeva N.A., Badalov N.G. Nonspecific back pain: clinical pathogenic features and therapeutic modalities. *PMZ*. 2016;25:1699-1704.] (In Russ.)
19. Богачева Л.А. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения (опыт работы специализированного отделения боли): дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. 345 с. [Bogacheva L.A. Dorsalgia: classification, mechanisms of pathogenesis, principles of management (specialized Pain Department experience): doctoral dissertation of Dr. of Sci. (Med.) M., 1997. 345 p.] (In Russ.)
20. Шостак Н.А. Миалгии: подходы к дифференциальной диагностике, лечение. *Современная ревматология*. 2013;3:21-24. [Shostak N.A. Myalgia: approaches to differential diagnosis, treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2013;3:21-24.] (In Russ.)
21. Ferreira M., Machado G., Latimer J., Maher C. et al. Factors defining care-seeking in low back pain – a meta-analysis of population based surveys. *European Journal of Pain*. 2010;14:1-7.
22. Koes B.W., van Tulder M.W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006;332:1430-1434.
23. Hagen K.B., Hilde G., Jamtvedt G., Winnem M. WITHDRAWN: Bed rest for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun;16(6):CD001254.
24. Dahm K.T., Brurberg K.G., Jamtvedt G., Hagen K.B. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun;16(6):CD007612.
25. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescrire Int*. 2011;20(119):216-219.
26. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*. 2000;5(12):1579-1585.

Нарушения сна у жителей мегаполиса

Е.В. ЦАРЕВА

Сомнологическая служба «Унисон»: 123596, Россия, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3, офис 812

Информация об авторе:

Царева Елена Вячеславовна – руководитель сомнологической службы «Унисон», руководитель секции «Стресс и сон» Международного общества по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств «Стресс под контролем», невролог-сомнолог; тел./факс: +7(495)212-09-03; e-mail: tsareva.ev@unisongroup.ru

РЕЗЮМЕ

Каждый второй горожанин сталкивается с нарушениями сна. Последствия снижения качества сна имеют серьезное медицинское и социально-экономическое значение. Популяционные исследования выделяют основные причины нарушений сна для жителей мегаполиса: стресс, нарушение гигиены сна и соматические заболевания. Влияние стресса на сон отмечают 75% опрошенных. Наиболее часто встречается бессонница, наряду с обструктивным апноэ во сне и синдромом беспокойных ног. Тактика лечения бессонницы строится на существующих стандартах ведения пациентов с инсомнией. Основные методы коррекции хронической бессонницы – когнитивно-поведенческая терапия, медикаментозное лечение коротко действующими препаратами или их сочетание. Препараты, рекомендованные для фармакотерапии хронической бессонницы: Z-гипнотики, бензодиазепины, препараты мелатонина и агонисты мелатониновых рецепторов, блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов, антидепрессанты, антипсихотики, растительные и противоэпилептические препараты. Большая часть из них представлена в таблетированной форме. Случаи постепенной отмены гипнотика, увеличения периода полувыведения препарата, а также отказа от медикаментозного лечения из опасения отсутствия контроля побочных эффектов требуют индивидуального подбора дозировки гипнотиков. Жидкая форма доксиламина из группы H₁-гистаминовых рецепторов в виде капель – Валокардин®-Доксиламин (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) дает возможность удобного дозирования при потенцировании эффекта за счет сочетания с этанолом и мятным маслом.

Ключевые слова: нарушения сна, городское население, бессонница, инсомния, гипнотики

Для цитирования: Царева Е.В. Нарушения сна у жителей мегаполиса. *Медицинский совет*. 2019;12:48-53. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-48-53>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Sleep disorders in metropolitan residents

Elena V. TSAREVA

Unison Sleep Service: 123596, Russia, Moscow, Gorbunova St., 2, Bldg. 3, Office 812

Author credentials:

Tsareva Elena Vyacheslavovna – CEO Unison Sleep Service, Chief of Section Stress&Sleep of the International Society Stress Under Control, MD, Neurologist, Sleep Medicine Specialist, e-mail: tsareva.ev@unisongroup.ru

ABSTRACT

Every second patient has sleep disorder. Outcomes of decreased quality of sleep lead to serious medical and socioeconomic value. Population studies identify the main causes of sleep problems: stress, poor sleep hygiene, somatic disorders. The effect of stress on sleep is noted by 75% of responders. The most frequently sleep disorders are insomnia, obstructive sleep apnea and restless legs. Treatment of insomnia based on current standards for the management of patients with insomnia. The main methods for the treatment of chronic insomnia are cognitive behavioral therapy, short-term hypnotic pharmacotherapy or a combination of both. Z-hypnotics, benzodiazepine receptors agonists, melatonin and melatonin receptors agonists, antihistamines, antidepressants, neuroleptics, herbal and antiepileptic drugs are recommended for the treatment of chronic insomnia. Most of them are in tablet form. Cases of gradual cancellation of hypnotics, an increase in half-life of the drug and refusal of hypnotic drug for fear of lack of hypnotic side effects control, require individual selection of the dosage. Liquid form (in drops) of doxilamine from antihistamines group – Valocardine®-Doxilamine (Krewel Meuselbach GmbH, Germany) enables convenient dosing with addition potentiation of the effect due to combination with ethanol and mint oil.

Keywords: sleep disorders, adults, citizens, insomnia, hypnotics

For citing: Tsareva E.V. Sleep disorders in metropolitan residents. *Meditsinsky Sovet*. 2019;12:48-53. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-48-53>.

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

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ НАРУШЕНИЙ СНА У ЖИТЕЛЕЙ МЕГАПОЛИСА

Каждый второй житель большого города страдает от каких-либо нарушений сна [1], каждый третий регулярно отмечает сложности с засыпанием и ухудшение качества сна [2]. Только 19% россиян считают, что без хорошего сна возможна полноценная жизнь и работа [2]. С каждым годом распространенность нарушений сна среди горожан растет, и, соответственно, растет внимание к этой проблеме.

Значимость сна обусловлена в первую очередь его необходимостью для организма. Сон – уникальный механизм восстановления и адаптации к условиям жизни. В этот период организм с активной психической и физической деятельностью и взаимодействием с окружающим миром переключается на внутренние процессы. Головной мозг очищается от вредных продуктов, накопленных в течение дня, что защищает нас от многих болезней, в том числе дегенеративных [3]. Сигналы от органов и тканей поступают в центральную нервную систему для настройки их работы и восстановления, вплоть до клеточного уровня [4]. Пульс и давление, как правило, снижаются на 10% от дневных значений [5], уходят мышечные спазмы и нервное напряжение, вырабатываются гормоны, регулирующие рост (у детей) и аппетит (у взрослых) [6], ускоряются процессы регенерации, формирования памяти и иммунитета [7].

Дефицит сна имеет как краткосрочные, так и долгосрочные последствия. Одна бессонная ночь снижает устойчивость иммунитета к инфекционным заболеваниям [7], оперативную память и скорость реакции на внешние импульсы. Авторы исследования, посвященного изучению связи сонливости и дорожно-транспортных происшествий (ДТП), показали, что после 17 часов без сна состояние водителя по количеству ошибок и скорости принятия решений аналогично состоянию при содержании алкоголя в крови 0,5 г/л, а после 21 часа без сна – 0,8 г/л [8]. Напомним, что допустимое содержание алкоголя в крови для водителей в России с 2018 года – до 0,3 г/л [9]. Неслучайно каждое десятое ДТП связано с сонливостью за рулем [10].

В отдаленной перспективе постоянный дефицит и снижение качества сна повышают риск развития сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. При нарушениях сна наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы. Как правило, это обусловлено фрагментацией сна на фоне гипоксии при апноэ во сне, движениями ног при синдроме периодических движений конечностей во сне или спонтанных активаций головного мозга при бессоннице. Изменение структуры сна зачастую приводит к сокращению глубоких стадий сна за счет увеличения продолжительности более поверхностных стадий сна или пробуждений. В результате не происходит физиологического снижения артериального давления и пульса на 10–15% в ночное время по сравнению с дневным [11]. Это создает условия для развития артериальной гипертензии [12], особенно характерно утреннее повышение артериального давления и его снижение в течение нескольких часов после пробуждения даже без приема гипотензивной терапии [13]. Нарушения сна также могут способствовать

развитию аритмий [14, 15] и рецидивов нарушений ритма сердца даже при адекватном кардиологическом лечении, в том числе с помощью кардиохирургии [16]. Длительные нарушения сна ведут и к гормональным изменениям. В первую очередь отмечается снижение выработки гормонов, достигающих пиковых значений во время сна (соматотропина, тестостерона) [17, 18], что приводит к замедлению роста у детей, снижению работоспособности и сексуального желания у взрослых [19]. Сопутствующее повышение стрессовых гормонов, например кортизола, создает замкнутый круг метаболических нарушений – от усиления аппетита, повышения уровня дневного стресса, раздражительности до отложения жировой ткани в области талии, набора веса, повышения уровня сахара в крови и увеличения риска развития сахарного диабета [20]. Частота таких заболеваний, как гипертония, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия составляет при нарушениях сна от 20 до 80% [21, 22]. Длительные наблюдения показали, что риск возникновения инсульта, инфаркта и аритмии при нарушениях сна возрастает более чем в 5 раз [23]. Таким образом, с уверенностью можно сказать, что сон – основа долгой и здоровой жизни.

Городские жители в большей степени страдают от нарушений сна, поскольку уровень стрессовых факторов, скорость информатизации и количество возможных воздействий на сон в городах в разы выше, чем в сельской местности.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОН

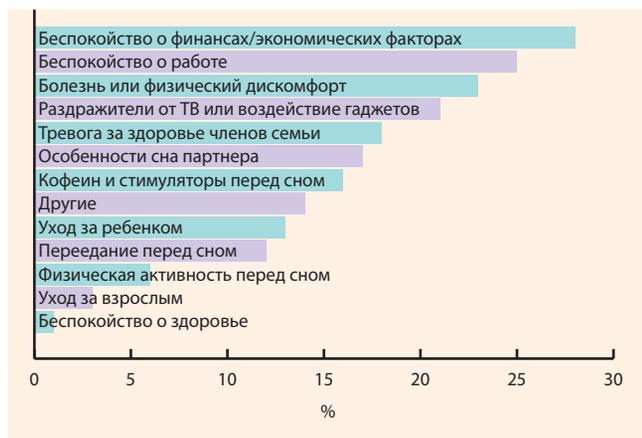
Значимость последствий нарушений сна обуславливает важность их профилактики. Целесообразно рассмотреть основные причины нарушений сна и возможности их коррекции.

Зарубежные популяционные исследования, собиравшие и анализировавшие мнение жителей городов о факторах влияния на сон, отмечают преобладание таких ответов, как влияние стресса, нарушение гигиены сна и в меньшей степени соматического здоровья (*рис. 1*) [24]. Данные европейских коллег также показывают, что каждый второй житель мегаполиса нарушает свой режим и испытывает так называемый социальный джетлаг [1]. Российские данные разнятся. Опрос Национального агентства финансовых исследований (НАФИ) за 2016–2017 гг. показал лидерство факторов, связанных с гигиеной сна и нарушением соматического здоровья, в том числе бессонницы как таковой (*рис. 2*) [25]. Опрос Фонда общественного мнения (ФОМ) за 2017 год выявил тенденцию, схожую с международной (*рис. 3*) [26].

У жителей мегаполиса стресс занимает первое место среди причин нарушений сна. Возможно влияние острого стресса в виде тревожных расстройств. Около 75% взрослых пациентов, у которых сон нарушен вследствие стресса и тревоги, отмечают, что нарушение сна также усугубляет их стресс и тревогу [27]. Хронический стресс сопровождается расстройствами адаптации, синдромом усталости, депрессией или сочетанием тревоги и депрессии. 83% пациентов

● **Рисунок 1.** Причины нарушения сна. Sleep. Global Perspective, 2015 г.

● **Figure 1.** Causes of sleep disorders. Sleep. Global Perspective, 2015



● **Рисунок 2.** Причины дефицита сна в России. НАФИ, 2016–2017 гг.

● **Figure 2.** Causes of sleep deficiency in Russia. NAFI, 2016–2017



с депрессией отмечают хотя бы один симптом инсомнии. С возрастом частота сочетания депрессии и нарушений сна растет: 77% пациентов 16–24 лет по сравнению с 90% пациентов в возрасте 55–64 лет [27]. Выделение преобладающего тревожного или депрессивного компонента целесообразно для подбора терапии нарушений сна. В связи с

● **Рисунок 3.** Причины нарушений сна в России. ФОМ, 2018 г.

● **Figure 3.** Causes of sleep disorders in Russia. FOM, 2018



этим следует отметить, что в случае тревоги, как правило, постепенно нарастают сложности с засыпанием, а при депрессии характерны ранние пробуждения с невозможностью повторного засыпания и ощущение отсутствия сна при его фактическом наличии по данным полисомнографии (феномен нарушенного восприятия сна).

СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ СНА

Международная классификация нарушений сна 3-го пересмотра (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) [28] выделяет более 80 нозологических форм нарушений сна, которые объединены в группы:

1. Инсомнии.
2. Нарушения дыхания во сне.
3. Гиперсомнии центрального происхождения.
4. Нарушения движений во сне.
5. Нарушение сна неуточненное или связанное с факторами окружающей среды.
6. Соматические и неврологические расстройства, связанные со сном.

Русифицированная и адаптированная версия Международной классификации была опубликована, а затем с некоторыми поправками принята Российским обществом сомнологов (утверждена Конференцией РОС 04.03.2017 г.) [29].

Соотношение частоты встречаемости различных нарушений сна варьируется в зависимости от выборки и региона исследования (в основном по данным международных исследований). В частности, у пациентов, обращающихся за медицинской помощью в лечебные учреждения, наиболее часто выявляются собственно бессонница (19%), синдром беспокойных ног (18%) и синдром обструктивного апноэ во сне (8%) [30]. При использовании более жестких критериев диагностики апноэ во сне доля этой нозологии может увеличиваться до 40% [31]. Тем не менее бессонница преобладает в жалобах пациентов и является ведущей причиной обращения по поводу нарушений сна. В связи с этим терапия бессонницы заслуживает особого внимания и требует взвешивающего подхода.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ИНСОМНИИ

Общей тенденцией в рекомендациях по лечению инсомнии является сокращение сроков применения лекарств и времени действия препаратов. Большинство зарегистрированных в РФ снотворных препаратов имеют ограничения по срокам применения до 2–4 недель [32]. Британская ассоциация психофармакологии в рекомендациях по лечению инсомнии указывает, что ограничение сроков может быть связано с профилактикой возникновения зависимости от препаратов, влияющих на сон и нервную систему, несмотря на отсутствие плацебо-контролируемых исследований, подтверждающих такую необходимость [32, 33]. Российские сомнологи допускают возможность применения длительных курсов в связи с высокой частотой рецидивов бессонницы (до 70%), за исключением группы пожилых пациентов, у которых отмечается повышение риска падения на фоне лечения длительно действующими препаратами (в 4,3 раза на фоне приема золпидема) [32, 34].

Стоит отметить, что с 2016 года медикаментозная терапия не является методом выбора при лечении хронической бессонницы [35]. На первый план выходят немедикаментозные методы коррекции сна, в частности когнитивно-поведенческая терапия, хорошо зарекомендовавшая себя в отношении психофизиологической бессонницы, в том числе стрессогенной [36]. Тем не менее существует довольно большая группа пациентов, которым показаны и необходимы лекарственные препараты как в

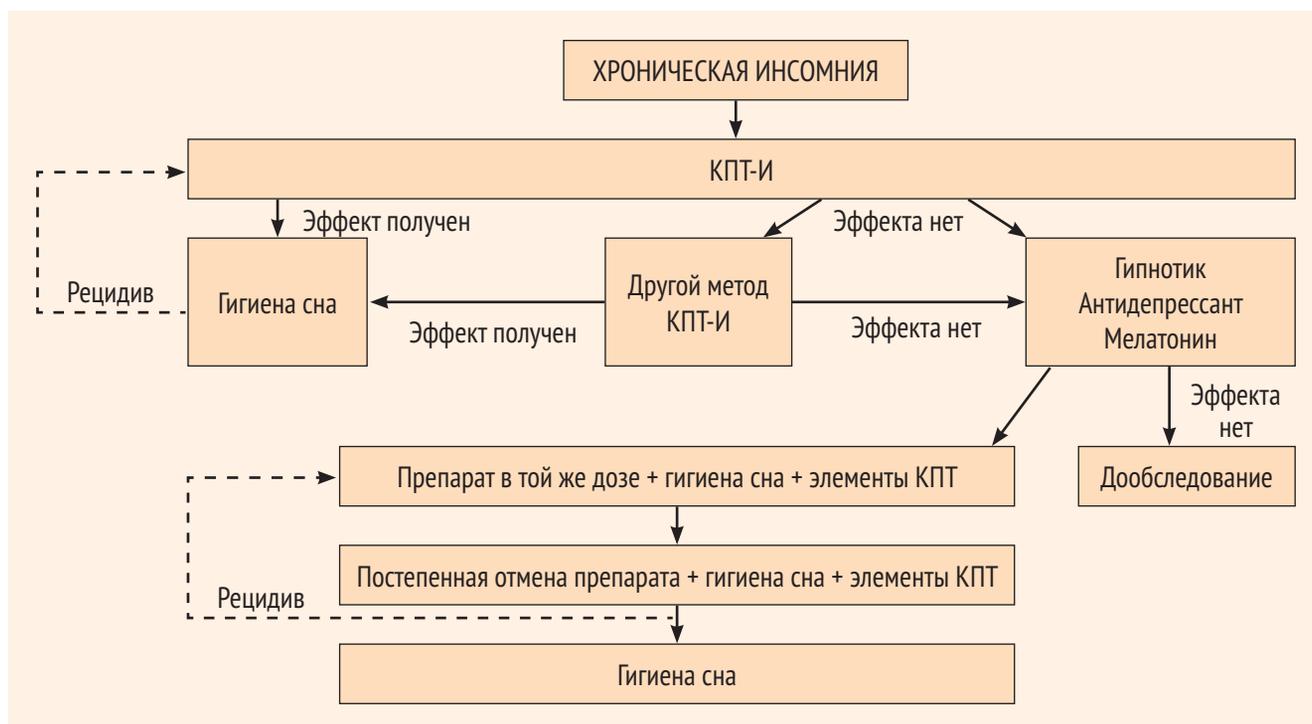
монотерапии, так и в сочетании с немедикаментозной терапией. Алгоритм лечения хронической инсомнии у взрослых представлен на *рисунке 4* [32].

Среди препаратов, рекомендованных для фармакотерапии хронической бессонницы, фигурируют следующие группы: Z-гипнотики, бензодиазепины, препараты мелатонина, блокаторы гистаминовых H1-рецепторов, антидепрессанты и препараты лекарственных трав. Согласно проекту российских клинических рекомендаций, в число рекомендованных препаратов в России также включены антипсихотики и противоэпилептические препараты [32]. Для беременных медикаментозная терапия инсомнии ограничена доксиламином из группы H1-гистаминовых рецепторов, разрешенным для применения с осторожностью [32]. В *таблице* собраны группы препаратов для лечения хронической бессонницы и их представители, рекомендованные к применению ведущими сообществами в области медицины сна.

Большинство рецептурных препаратов, рекомендованных для улучшения сна, представлены в таблетированной форме. Это удобно с точки зрения хранения и транспортировки (например, в путешествии), упрощает соблюдение предписаний врача. В то же время для группы пожилых пациентов с увеличением периода полувыведения препарата (T_{1/2}), а также с целью профилактики «рикошетной» инсомнии с постепенным снижением дозировки (по 1/4 таблетки в неделю) [32], необходим индивидуальный подход. Это относится к препаратам с T_{1/2} выше предполагаемой длительности сна пациента (более 5–6 часов). В этом

● **Рисунок 4.** Алгоритм лечения хронической инсомнии у взрослых. Проект клинических рекомендаций по лечению хронической инсомнии у взрослых

● **Figure 4.** Algorithm for the treatment of chronic insomnia in adults. Draft clinical guidelines for the treatment of chronic insomnia in adults



● **Таблица.** Рекомендованная медикаментозная терапия для лечения хронической бессонницы (объединенные рекомендации) [32, 37]

● **Table.** Practice guidelines for the pharmacological treatment of chronic insomnia (pooled guidelines) [32, 37]

Группы препаратов	Действующее вещество
Бензодиазепины	Мир: диазепам, флунитразепам, флуразепам, лорметазепам, нитразепам, оксазепам, темазепам, тразолам [37] Россия: лоразепам, диазепам, нитразепам, клоназепам, остальные не зарегистрированы [32]
Z-гипнотики	Мир и Россия: зопиклон, золпидем, залеплон
Антидепрессанты	Мир: агомелатин, amitриптилин, доксетэпин, миансерин, митразепин, тразадон, тримипрамин [37] Россия: инсомния не является показанием для назначения тразадона, то же касается amitриптилина, миансерина и митразепина, но без доказательной базы по сну
Антигистаминные препараты	Мир: доксиламин, дифенилгидрамин, гидроксизин, прометазин [37] Россия: доксиламин, дифенилгидрамин [32]
Мелатонины	Мир: мелатонин короткого действия, мелатонин длительного высвобождения, рамелтеон [37] Россия: мелатонин короткого действия, мелатонин длительного высвобождения [32]
Фитопрепараты	Мир: Melissa, Passiflora, Valeriana [37] Россия: Валериана [32]
Антипсихотики	Россия: Кветиапин [32]
Противо-эпилептические препараты	Россия: Габапентин, Прегабалин [32]

случае желательно иметь возможность снижения выраженности седативного эффекта после пробуждения за счет более гибкой титрации дозы, что легче достигается при использовании лекарственных средств в жидкой

форме, например препарата Валокордин®-Доксиламин (Valocordin®-Doxylamine, производство Krewel Meuselbach GmbH (Германия), № ЛП-000013 от 2010–10–15) – препарата в виде капель, снабженного удобной запатентованной капельницей.

Это особенно важно для той группы пациентов с нарушениями сна, которые отказываются от применения снотворных по причине риска развития побочных эффектов. Так, данные проведенного в 2017 году Фондом общественного мнения всероссийского репрезентативного опроса населения показали, что 37% всех опрошенных не высыпаются (43% из них – работающие); 38% респондентов отмечали бессонницу, чуткий и беспокойный сон. При этом 92% всех опрошенных не пользуются снотворными [26]. По данным американских коллег, когнитивно-поведенческая терапия неэффективна в 20–30% случаев бессонницы [38], что требует назначения снотворных препаратов. Таким образом, можно выделить группу пациентов, которые могли бы иметь более высокое качество сна и жизни при устранении или уменьшении побочных эффектов гипнотиков.

В отношении капель Валокордин®-Доксиламин стоит отметить сочетание активного вещества доксиламина с этанолом и мятным маслом, также обладающих седативными свойствами. Можно также принять во внимание, что сочетание двух седативных компонентов теоретически приводит к потенцированию их однонаправленных эффектов, в частности седативного и снотворного, что позволяет достичь того же или большего эффекта при более низкой дозировке и меньших побочных действиях каждого из препаратов [39]. Дополнительный миорелаксирующий и анксиолитический эффект этих компонентов могут повысить эффективность лечения стрессогенной бессонницы с преобладанием тревоги, когда более длительный сон может расцениваться как дополнительный фактор адаптации при стрессе [40] и повысить комплаентность пациентов, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы гипнотиков. 

Поступила/Received 25.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wittmann M., Dinich J., Mellow M., Roenneberg T., Social jetlag: misalignment of biological and social time, *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):497-509.
- Фонд общественного мнения. Всероссийский репрезентативный опрос населения. 2017. [Public Opinion Foundation. All-Russian representative survey of the population. 2017] (In Russ).
- Lee H., Xie L., Yu M., Kang H., Feng T., Deane R. et al., The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. *J Neurosci.* 2015;35(31): 11034-11044.
- Пигарев Н.И. Висцеральная теория сна. *Журнал высшей нервной деятельности.* 63(1), 2013;1:86-104. [N. I. Pigarev, Visceral Theory of Sleep. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti*, vol. 63, 2013;1:86-104.] (In Russ).
- Mahabala C., Kamath P., Bhaskaran U., Pai N.D., Pai A.U. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vascular Health and Risk Management.* 2013;9:125-133.
- Van Cauter E., Copinschi G. Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Horm IGF Res.* 2000 Apr;10 Suppl B:S57-62.
- Westermann J., Lange T., Textor J., Born J. System Consolidation During Sleep – A Common Principle Underlying Psychological and Immunological Memory Formation. *Trends Neurosci.* 2015;38(10):585-597.
- Williamson A.M., Feyer A.M. Moderate sleep deprivation produces impairments in cognitive and motor performance equivalent to legally prescribed levels of alcohol intoxication. *Occup Environ Med.* 2000 Oct; 57(10):649-55.
- Федеральный закон от 3 апреля 2018 г. № 62-ФЗ «О внесении изменения в статью 12.8 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях». [Federal Law No. 62-FZ «On Amending Article 12.8 of the Administrative Offenses Code of the Russian Federation» of April 3, 2018] (In Russ).
- Crash and causality statistics, NSW Centre for Road Safety, 2017.
- Kario K. Nocturnal Hypertension. *Hypertension.* 2018;71:997-1009.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L.Jr., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T.Jr., Roccella E.J. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560 – 2572.
- Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A., Tisler A., Tkacova R., Niroumand M. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271-2277.
- Курлыкина Н.В., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Галицин П.В., Чазова И.Е., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Возможности лечения больных с длительными ночными асистолиями и синдромом обструктивного апноэ сна созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях. *Кардиология.* 2009; 49(6):36-42. [Kurlykina N.V., Pevzner A.V.,

- Litvin A.Yu., Galitsyn P.V., Chazova I.E., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. Prospects for the treatment of patients with prolonged nocturnal asystoles and obstructive sleep apnea by creating a constant positive air pressure in the upper respiratory tract. *Kardiologia*, vol. 49 2009;6:36-42.] (In Russ).
15. Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M., Olson E.D., Nykodym J., Kara T., Somers V.K. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:565-571.
 16. Garrigue S., Pépin J.L., Defaye P. et al. High Prevalence of Sleep Apnea Syndrome in Patients With Long-Term Pacing. *Circulation.* 2007;115:1703-1709.
 17. Gronfier C., Luthringer R., Follenius M.A. A quantitative evaluation of the relationship between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep.* 1996;19.
 18. Margel D. et al. OSA is associated with erectile dysfunction. *Urology*, 2004;63 (3):545-9.
 19. Martin S.A., Appleton S.L., Adams R.J., Taylor A.W., Catchside P.G., Vakulin A. et al. Nocturia, Other Lower Urinary Tract Symptoms and Sleep Dysfunction in a Community-Dwelling Cohort of Men. *Urology.* 2016 Nov;97:219-226.
 20. Ding C., Lim L.L., Xu L., Kong A.P.S., Sleep and Obesity. *J. Obes Metab Syndr.* 2018 Mar 30;27(1):4-24.
 21. Calhoun D.A., Sleep disorders and hypertension risk. *J Hum Hypertens.* 2017 Jun;31(6):371-372.
 22. Hein M., Lanquart J.P., Loas G., Hubain P., Linkowski P. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes in insomnia sufferers: a study on 1311 individuals referred for sleep examinations. *Sleep Med.* 2018 Jun;46:37-45.
 23. Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008;31(8):1071-1078.
 24. Lee-Chiong T., Aloia M., Sleep: a Global Perspective (Phillips). 2015.
 25. Инициативный всероссийский опрос Национального аналитического центра финансовых исследований, 2017. [Initiative All-Russian Survey of the National Analytical Center for Financial Research, 2017] (In Russ).
 26. Всероссийский опрос «Сон: представления и практики». Фонд общественного мнения. 2018. [All-Russian poll «Sleep: understanding and practices». Public Opinion Foundation. 2018.] (In Russ).
 27. Stress & Anxiety Disorders Survey. ADA. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008 Sep;10(3):329-336.
 28. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD)(3rd ed.). 2014.
 29. Классификация нарушений сна, русифицированная и адаптированная версия. Рассмотрена и принята Российской ассоциацией сомнологов в 2017 году. [Classification of sleep disorders, russified and adapted version. Considered and adopted by the Russian Association of Somnologists in 2017.] (In Russ).
 30. Adams R.J., Appleton S.L., Taylor A.W., Gill T.K., Lang C., McEvoy R.D., Sleep health of Australian adults in 2016: results of the 2016 Sleep Health Foundation national survey. *Sleep Health.* 2017 Feb;3(1):35-42.
 31. Benjafield A., Valentine K., Ayas N., Eastwood P.R., Heiner R.C., Ip M.S. et al, Global Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Adults: Estimation Using Currently Available Data, в ATS Conference. 2018.
 32. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2016; 2:41-51. [Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurologia i Revmatologia (Pril.)*. 2016;2:41-51.] (In Russ).
 33. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C., Argyropoulos S.V., Baldwin D.S., Bateson A.N. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol.* 2010; 24(11):1577-601.
 34. Kolla B.P., Lovely J.K., Mansukhani M.P., Morgenthaler T.I. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *J Hosp Med.* 2013;8(1):1-6.
 35. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults (Guideline). The American College of Physicians. 2016.
 36. Trauer J.M., Qian M.Y., Doyle J.S., Rajaratnam S.M., Cunnington D., Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2015;163:191-204.
 37. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Grosse L.D., Jason G.E. et al, European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 Dec; 26(6):675-700.
 38. Vanhuffel H., Rey M., Lambert I., Da Fonseca D., Bat-Pitault F. Contribution of mindfulness meditation in cognitive behavioral therapy for insomnia. *Encephale.* 2018 Apr;44(2):134-140.
 39. Регистр лекарственных средств России. Глава 2.7. Взаимодействия лекарств. [Drug registry of Russia. Chapter 2.7. Drug Interactions.] (In Russ)
 40. Choi D.W., Chun S.Y., Lee S.A., Han K.T., Park E.C. Association between Sleep Duration and Perceived Stress: Salaried Worker in Circumstances of High Workload. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Apr; 15(4):796.

KrewelMeuselbach™

В ЧЕМ РАЗНИЦА?



ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН



ВАЛОКОРДИН®

ФАРМГРУППА	СНОТВОРНОЕ СРЕДСТВО	Седативное средство
ТИП ПРЕПАРАТА	Монопрепарат	Комбинированный препарат
АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА	Доксилamina сукцинат	Фенobarбитал, Этилбромизовалерианат
СЕДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ	НЕТ!	Да
СНОТВОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ	ДА! (единственное предназначение препарата)	Да (как следствие седативного действия; может использоваться при нарушении засыпания как седативное средство)
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ	1 РАЗ В ДЕНЬ за 30 мин. – 1 час до сна с достаточным количеством жидкости	3 раза в день до еды с небольшим количеством жидкости
ДОЗИРОВКА	Разовая доза 22 капли (=25,0 мг) При серьезных нарушениях сна макс. доза 44 капли (=50,0 мг)	Разовая доза 15-20 капель При нарушенном засыпании – до 30 капель
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ		
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (в т.ч. кардиалгия, синусовая тахикардия)	Нет!	Да
НЕВРОЗЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ БЕСПОКОЙСТВОМ, СТРАХОМ	Нет!	Да
СОСТОЯНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ВЫРАЖЕННЫМИ ВЕГЕТАТИВНЫМИ РЕАКЦИЯМИ	Нет!	Да
БЕССОННИЦА (затруднение засыпания)	ДА! симптоматическое лечение периодических нарушений сна (затруднение засыпания + ночные пробуждения)	Да



На правах рекламы

www.valocordin-doxylamin.ru

Эффективный контроль симптомов У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

В.М. СВИСТУШКИН, Э.В. СИНЬКОВ

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 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); e-mail: svvm3@yandex.ru

Синьков Эдуард Викторович – к.м.н., доцент, кафедра болезней уха, горла и носа Федерального государственного автоном-

ного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

РЕЗЮМЕ

По прогнозу ВОЗ, к 2020 г. каждый второй ребенок будет страдать аллергическими заболеваниями. Аллергический ринит занимает одну из ведущих позиций в структуре аллергических заболеваний человека. Особое внимание научного и практического здравоохранения к этому вопросу вызвано целым спектром как медицинских, так и социальных аспектов. Лечение аллергического ринита требует разумного и комплексного подхода, учитывающего патогенез заболевания.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, интраназальные глюкокортикоиды, мометазона фураат

Для цитирования: Свистушкин В.М., Синьков Э.В. Эффективный контроль симптомов у пациентов с аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2019;12:54-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-54-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effective control of symptoms AT PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Valery M. SVISTUSHKIN, Eduard V. SINKOV

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:

Svistushkin Valery Michailovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M.

Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); e-mail: svvm3@yandex.ru

Sinkov Eduard Viktorovich – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair for Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

ABSTRACT

According to the forecast of WHO, by 2020 every second child will have allergic diseases. Allergic rhinitis occupies one of the leading positions in structure of allergic diseases of the person. The special attention of scientific and practical health care to this question is caused by the whole range of both medical, and social aspects. Treatment of allergic rhinitis demands the reasonable and integrated approach considering pathogenesis of a disease.

Keywords: seasonal allergic rhinitis, year-round allergic rhinitis, intranasal glucocorticosteroids

For citing: Svistushkin V.M., Sinkov E.V. Effective control of symptoms at patients with allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:54-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-54-56>.

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

Аллергический ринит (АР) – это заболевание, вызванное опосредованной IgE-воспалительной реакцией, развивающейся в результате контакта аллергенов со слизистой оболочкой полости носа, и проявляющееся затруднением дыхания через нос, выделениями из полости носа, чиханием и ощущением зуда в носу. Симптомы данного заболевания носят обратимый характер, и возможно их полное купирование после прекращения действия аллергенов или под воздействием проводимой терапии [1].

АР является весьма распространенным заболеванием, в то же время эпидемиология его недостаточно изучена. По всей видимости, данная ситуация связана с тем, что диагноз «АР» основывается на клинических симптомах, выраженность которых колеблется в широком диапазоне. В мире от 15 до 30% населения страдает круглогодичной или сезонной формой АР. Выявляемость АР среди пациентов, обратившихся на прием к семейному врачу, составляет 20 на 1000 в Великобритании, 11 на 1000 в Дании и 86 на 1000 пациентов в Австралии. Примерно от 10 до 20% жителей Европы обнаруживают у себя различные по степени выраженности симптомы АР в какой-либо момент своей жизни. В России заболеваемость АР составляет от 13 до 24% [2, 3]. Необходимо указать на роль триггеров, провоцирующих развитие аллергических заболеваний слизистой оболочки полости носа. Известно, что наиболее высокую распространенность АР выявляют в экологически неблагоприятных областях [4]. Общеизвестен тот факт, что частота заболеваемости АР имеет неуклонный рост в последние десятилетия. Вместе с тем около 40% населения имеет специфические IgE-антитела к различным аллергенам, что может расцениваться как признак atopического состояния, но только 15% страдает от проявлений АР. Однако и здесь следует делать поправку в связи с тем, что приведенные цифры не включают в себя пациентов, не обращающихся за медицинской помощью, и пациентов, у которых ринит не был распознан врачом. Пик заболеваемости АР зарегистрирован в возрасте от 18 до 24 лет. В подавляющем большинстве случаев отмечается сочетание АР и конъюнктивита (риноконъюнктивит), и ни в коем случае не следует забывать о том, что АР выявляют более чем у 80% пациентов, страдающих бронхиальной астмой [5].

Диагностика АР проводится на основании тщательно сбора жалоб и анамнеза, осмотра полости носа (включая эндоскопические методы), данных лабораторных показателей и аллергопроб. По данным анамнеза возможно связать сроки заболевания с определенным периодом года (чаще – цветения различных видов растений) в случае сезонного АР или с некоторыми факторами воздействия внешней среды при круглогодичных АР (реакция на домашнюю пыль, плесневые грибы, эпидермис домашних животных, клещей и т.д.). Особо следует обращать внимание на эффект элиминации – исчезновение симптомов заболевания при прекращении воздействия неблагоприятных факторов внешней среды на пациента. Тщательно собранный анамнез зачастую позволяет предположить диагноз «АР» еще до проведения аллергопроб.

При сезонном АР обычно больные обращают внимание на водянистые выделения из полости носа, зуд и ощущение щекотания в области наружных отверстий носа, а также многократные приступы чихания. А такой симптом, как заложенность носа, при сезонном АР не является постоянным и не относится к характерным определяющим признакам заболевания. Ощущение зуда и приступообразное чихание возникают в результате раздражения рецепторов гистамином. Следует отметить тот факт, что длительная ринорея (обильные водянистые выделения) является патогномичным признаком, указывающим на аллергический характер заболевания. При острых инфекционных ринитах выделения из носа загустевают уже на второй-третий день от начала заболевания и становятся слизистыми либо слизисто-гнойными. При сезонном же АР водянистые выделения из полости носа сохраняют свой характерный вид на весь период действия аллергена. Приступообразное чихание также свойственно исключительно АР, так как в отличие от банального насморка не устраняется причина, ведущая к раздражению слизистой оболочки полости носа. Жалобы пациента, страдающего круглогодичным АР, не столь выражены и сводятся чаще всего к ощущению заложенности и умеренным слизистым выделениям из полости носа. При передней риноскопии или эндоскопическом исследовании полости носа в первую очередь проводят дифференциальную диагностику с полипозным риносинуситом и девиациями перегородки носа. Четких и характерных риноскопических признаков, свойственных исключительно АР, не существует. Увеличенные в объеме носовые раковины и бледная слизистая оболочка с синюшными пятнами Воячека до недавнего времени считались характерными риноскопическими признаками АР, но в то же время схожую картину можно наблюдать у пациентов с идиопатическим и медикаментозным ринитом.

Цитологическое исследование мазков и смывов из полости носа служит для проведения дифференциальной диагностики между инфекционным ринитом и АР. Для АР характерна эозинофильная инфильтрация, а при бактериальном насморке выявляются нейтрофилы. В то же время следует упомянуть о том, что данный метод не всегда является абсолютно надежным – в некоторых случаях возможно отсутствие эозинофилов в отделяемом из полости носа у больных АР.

Кожные пробы являются ведущим методом диагностики в аллергологии и используются для выявления IgE-зависимой аллергии. Правильно проведенные пробы позволяют подтвердить или опровергнуть наличие специфической аллергии у пациентов.

В тех случаях, когда результат кожной пробы труден для интерпретации или является недостоверным, когда аллерген не выявляется при кожных пробах или при невозможности их постановки, проводится определение общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов E в сыворотке крови. Уровень общего IgE близок к нулю в момент рождения у человека, но в течение жизни постепенно увеличивается. У среднего взрослого человека уровень IgE выше 100–150 Ед/л считается повышенным [6].

Внутриносовой провокационный тест имеет определенное диагностическое значение, однако требует больших временных затрат и может быть потенциально опасным, особенно у пациентов с бронхиальной астмой. Лечение пациентов с АР проводится по трем основным направлениям: элиминационная терапия, иммунотерапия и медикаментозная терапия. Основная задача элиминационной терапии состоит в устранении аллергенов и в контроле за состоянием окружающей среды. Зачастую полностью избежать контакта с аллергенами невозможно. В связи с этим разрабатываются способы механической очистки слизистой оболочки полости носа от попадающих на нее аллергенов. Широкое распространение получили различные модификации носового душа. Растворы, используемые для промывания полости носа, должны быть исключительно изотоническими. Применение гипотонического или гипертонического раствора ведет к нарушению функции мукоцилиарной системы вплоть до ее полной блокады. Еще одним немаловажным моментом является то, что элиминация аллергенов со слизистой оболочки полости носа в конечном счете ведет к уменьшению лекарственной нагрузки в схеме лечения пациентов с АР.

Специфическая иммунотерапия является эффективным методом лечения пациентов с АР. Однако при ее

проведении могут наблюдаться тяжелые реакции, особенно у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой. Вопрос о целесообразности специфической иммунотерапии должен решаться врачом-аллергологом или клиническим иммунологом. Наибольшее значение в настоящее время приобретает медикаментозная терапия АР. На сегодняшний день одними из наиболее эффективных и безопасных средств лечения пациентов с АР являются топические глюкокортикостероиды [7]. Современные топические (интраназальные) глюкокортикостероиды обладают высокой топической активностью и минимальными системными эффектами за счет их быстрой инактивации в печени. Современные интраназальные ГКС обладают крайне низкой биодоступностью. Известный и хорошо себя зарекомендовавший мометазона фураат был впервые одобрен для применения в Европе в 1997 г. для лечения пациентов с АР. В 2004 г. препарат был одобрен для лечения пациентов с полипозным риносинуситом. Следует также упомянуть, что это первый интраназальный глюкокортикостероид, предложенный для профилактики сезонных назальных аллергических симптомов у взрослых и детей.

Опубликованные данные убедительно демонстрируют высокую эффективность топических кортикостероидов в качестве средств базовой терапии у пациентов с АР. 

Поступила/Received 10.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с. [Allergology and immunology: national guidelines. Edited by R.M. Khaïtov, N.I. Il'ina. M.: GEOTAR-Media, 2009. 656 p.] (In Russ.)
2. Назарова Е.В., Ильина Н.И. Аллергический ринит: актуальные подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(7):18-24. [Nazarova E.V., Il'ina N.I. Allergic rhinitis: current approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2012;(7):18-24.] (In Russ.)
3. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и соавт. Пыльцевая аллергия в Саратовской области. *Российский аллергологический журнал*. 2010;(1):17-25. [Astafeva N.G., Udovichenko E.N., Gamova I.V. et al. Pollen allergy in the Saratov region. *Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal*. 2010;(1):17-25.] (In Russ.)
4. Bauchau V., Durham S. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*. 2005;(60):350-353.
5. Passalacqua G., Baiardini I. Quality of life in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy Reviews*. 2006;(6):62-66.
6. Tschopp J.M. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. J.M. Tschopp, D. Sistek, C. Schindler et al. *Allergy*. 1998;(53):608.
7. Ильина Н.И., Павлова К.С. Как выбрать интраназальный глюкокортикостероид для лечения аллергического ринита. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(11):43-47. [Il'ina N.I., Pavlova K.S. How to choose an intranasal glucocorticosteroid for the treatment of allergic rhinitis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2009;(11):43-47] (In Russ.)

11/09/19

XXVIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Председатель и научный руководитель:

Минушкин Олег Николаевич, д.м.н., профессор, вице-президент
Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой
терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» УД Президента РФ

Организаторы:



09.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
здание Правительства Москвы
Малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 14 65 www.medq.ru
+7 495 699 81 84 info@medq.ru

Эбастин в лечении больных аллергическим ринитом

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, В.А. СИМОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Овчинников Андрей Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 305-71-01; e-mail: lorent1@yandex.ru

Мирошниченко Нина Александровна – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 305-71-01; e-mail: mirnino@yandex.ru

Симова Виктория Александровна – аспирант кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(916) 812-86-15; e-mail: vika.simsova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит – частое заболевание, поражающее людей вне зависимости от возраста, места проживания и социального статуса. Входными воротами для аллергена часто является слизистая оболочка полости носа. По последним данным, до 30% населения во всем мире страдает от АР. В разных регионах Российской Федерации распространенность АР колеблется в пределах от 13 до 24%. АР является одним из основных факторов риска развития бронхиальной астмы, а также ее обострений, оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни. Поэтому столь актуален вопрос своевременного начала рациональной терапии АР. В статье уделяется внимание препаратам для местной и системной терапии АР, рассматривается вопрос назначения различных групп препаратов в зависимости от тяжести течения АР, показаны плюсы и минусы различных групп антигистаминных препаратов. Одним из современных антигистаминных препаратов является эбастин, которому посвящен краткий обзор в лечении АР. Данный препарат может быть рекомендован для лечения круглогодичного АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, противоаллергическая терапия, эбастин, Эспа-Бастин

Для цитирования: Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Симова В.А. Эбастин в лечении больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2019;12:58-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-58-62>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ebastine in the treatment of patients with allergic rhinitis

Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Nina A. MIROSHNICHENKO, Viktoria A. SIMSOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., b. 1

Author information:

Ovchinnikov Andrey Yurievich – Dr. of Sci (Med), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Educational Institution of Higher Education Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7(495) 305-71-01; e-mail: lorent1@yandex.ru

Miroshnichenko Nina Alexandrovna – Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Educational Institution of Higher Education Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel: +7(495) 305-71-01; e-mail: mirnino@yandex.ru

Simsova Viktoria Aleksandrovna – Postgraduate Student, Chair for Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(916) 812-86-15; e-mail: vika.simsova@gmail.com

ABSTRACT

Allergic rhinitis is a common disease that affects people regardless of age, place of residence and social status. The mucous membrane of the nasal cavity often acts as a portal for allergen entry. The latest data suggest that nearly 30% of humanity are currently suffering from AR. The prevalence of AR varies from 13 to 24% in different regions of the Russian Federation. AR is one of the main risk factors for the development of bronchial asthma, as well as its exacerbations, has a significant negative impact on the quality of life. Therefore, the timely start of rational therapy of AR is so important. The article focuses on the drugs for local and systemic treatment of AR, discusses the issue of prescribing different groups of drugs depending on the severity

of the course of AR, and shows the pros and cons of different groups of antihistamines. Ebastine is one of the modern antihistamine drugs, to which a brief overview of the treatment of AR is devoted. We can recommend this drug for the treatment of year-round AR.

Keywords: allergic rhinitis, antiallergic therapy, Ebastine, Espa-Bastin

For citing: Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., SIMSOVA V.A. Ebastine in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:58-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-58-62>.

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

В настоящее время повсеместно наблюдается рост распространенности аллергических заболеваний (АЗ), в структуре которых одно из ведущих мест занимает аллергический ринит (АР). В разных регионах Российской Федерации распространенность АР колеблется в пределах от 12,7 до 24%. Однако далеко не все пациенты обращаются за медицинской помощью, и поэтому можно представить, что реальная распространенность АР намного больше. Важно учесть, что в практике ЛОР-врачей среди всех хронических ринитов доля АР составляет около 25%, т. е. примерно 1 из 4 больных будет иметь сенсibilизацию к каким-либо ингаляционным аллергенам.

АР – IgE-обусловленное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, вызванное воздействием сенсibilизирующего (причинно-значимого) аллергена и проявляющееся как минимум двумя симптомами – чиханием, зудом, ринореей или заложенностью носа.

В 2001 г. ВОЗ совместно с ARIA (Allergic rhinitis its impact on asthma initiative – инициатива «Аллергический ринит и его влияние на течение бронхиальной астмы») предложена классификация АР с учетом длительности течения симптомов и тяжести заболевания (табл.).

Аллергены, попадая вместе с воздухом в полость носа, частично оседают на реснитчатом эпителии и, вступая в местный контакт, вызывают развитие сенсibilизации организма. При их повторном попадании на сенсibilизированную слизистую оболочку запускается аллергическая IgE-зависимая реакция [2].

При осмотре полости носа при риноскопии, а по возможности при помощи эндоскопа определяются характерные изменения: отек слизистой оболочки полости носа различной степени выраженности; цвет слизистой оболочки – бледный, иногда с синюшным оттенком; водя-

нистое или пенное отделяемое. Иногда определяются полипозные разрастания.

Общие принципы лечения АР

1. Элиминация аллергена.
2. АСИТ (аллерген-специфическая иммунотерапия).
3. Медикаментозная терапия:

А. Препараты местного (топического) применения:

■ *H1-блокаторы для местного применения* в виде назального спрея уменьшают ринорею и чихание, а при регулярном использовании предотвращают развитие симптомов ринита. Местные (топические) антигистаминные препараты (азеластин, левокабастин) выпускают в виде назального спрея и глазных капель. Эти препараты рекомендуют при легких формах заболевания (назальные формы действуют на ринорею и чихание) и для купирования симптомов аллергического конъюнктивита. Их преимущества: быстрое наступление эффекта (10–15 мин.) и хорошая переносимость. Азеластин и левокабастин применяют два раза в сутки после туалета полости носа [4].

■ *Деконгестанты* (нафазолин, оксиметазолин, тетрагидрозолин, ксилометазолин) являются α -адреномиметиками и используются в виде капель или спреев. Кратковременное применение деконгестантов не приводит к функциональным или морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа. Однако длительное использование (более 10 дней) таких препаратов может сопровождаться тахифилаксией, отеком слизистой оболочки носа и привести к развитию медикаментозного ринита.

■ *Комбинированные ЛС, включающие H1-блокаторы и симпатомиметические ЛС*, позволяющие более эффективно облегчать носовое дыхание: терфенадин + псевдоэфедрин, акривастин + псевдоэфедрин, цетиризин +

● **Таблица.** Классификация АР [1]

● **Table.** Classification of AR [1]

<p>Интерmittирующий</p> <ul style="list-style-type: none"> • Менее 4 дней в неделю • Или меньше 4 недель в году 	<p>Персистирующий</p> <ul style="list-style-type: none"> • Более 4 дней в неделю • Или более 4 недель в году
<p>Легкий</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нормальный сон • Нормальные повседневная активность, занятия спортом, отдых • Нормальная профессиональная деятельность или учеба в школе • Отсутствие мучительных симптомов 	<p>Среднетяжелый/тяжелый</p> <p><i>Наличие по крайней мере одного из следующих признаков</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение сна • Нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормального отдыха • Нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе • Мучительные симптомы

псевдоэфедрин, фексофенадин + псевдоэфедрин, лоратадин + псевдоэфедрин.

■ *Стабилизаторы мембран тучных клеток*: кромоглициевая кислота для местной терапии. Натрия кромогликат (Кромолин) и натрия недокромил в виде интраназального спрея применяются при наличии легких и умеренных клинических проявлений АР. Кромоны оказывают действие на тучные клетки. Эти препараты менее эффективны, чем антигистаминные средства и местные глюкокортикостероиды (ГКС), но являются безопасными и практически полностью лишены побочных эффектов. Кромоны не относятся к основным средствам лечения АР, но показаны для профилактики и лечения легкого и начального АР.

■ *М-холиноблокаторы* в виде назального спрея упоминаются во всех зарубежных клинических рекомендациях по лечению АР, но в России не получили распространения в терапии АР, т. к. доступны только в форме пероральных ингаляций.

■ *Интраназальные ГКС*: беклометазона дипропионат, мометазона фураат, флутиказона пропионат. Современные интраназальные ГКС не угнетают мукоцилиарную активность эпителия, не вызывают атрофических изменений в слизистой полости носа. Интраназальные ГКС являются «золотым стандартом» местной симптоматической терапии АР.

■ *Препараты инертной целлюлозы*. С 2002 г. во многих странах для предотвращения развития симптомов АР используется инертная целлюлоза, которая создает естественный барьер, защищая дыхательные пути от попадания аллергена на слизистую носа и предотвращая развитие аллергической реакции.

Ранняя диагностика АР позволяет вести пациентов с использованием препаратов местного, а не системного действия, применять малые дозы препаратов, следовательно, снижать побочные эффекты.

Б. Препараты системного действия:

■ *Пероральные антигистаминные средства*. Гистамин играет важную роль в механизме развития как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа, поэтому H1-блокаторы являются препаратами первой линии в лечении АР. В клинической практике часто используется современная рабочая классификация антигистаминных препаратов (АГП), в которой выделяют классические (или седативные препараты I поколения) и современные (или неседативные II поколения) АГП, различающиеся по химическому строению и механизмам действия [3].

Применение антигистаминных препаратов I поколения имеет ряд существенных недостатков, таких как кратковременность действия, седативный эффект, формирование тахифилаксии, что требует частой смены одного H1-блокатора на другой каждые 7–10 дней, а также атропиноподобные эффекты (сухость слизистых, задержка мочеиспускания, обострение глаукомы) [4].

Антигистаминные препараты II поколения (эбастин, лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин и

др.) являются высокоселективными блокаторами H1-рецепторов. Данные лекарственные средства делятся на неседативные или слабоседативные, не обладают антихолинергическим эффектом, не вызывают тахифилаксии, обладают длительным действием (1 табл/сут). Современные H1-блокаторы эффективны в отношении купирования многих симптомов, таких как ринорея, чихание, зуд в носу и носоглотке, глазные симптомы. Антигистаминные средства второго поколения более предпочтительны, учитывая улучшенное соотношение «эффективность/безопасность» и фармакокинетику.

■ При невозможности применения блокаторов H1-гистаминовых рецепторов используются антигистаминные системные препараты *со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток* (кетотифен).

■ При сочетании у пациента БА и АР или при отсутствии возможности применения антигистаминных препаратов часто назначают *антилейкотриеновые препараты*: монтелукаст, зафирлукаст, zileuton (в Российской Федерации не зарегистрирован).

Применение антилейкотриеновых препаратов при сочетании АР с БА снижает проявление назальных симптомов и симптомов бронхиальной обструкции с последующим снижением потребности в препаратах скорой помощи.

Монтелукаст эффективен в качестве монотерапии легкой персистирующей бронхиальной астмы, хотя уступает интраназальным глюкокортикостероидам (иГКС). Доказана эффективность в профилактике постнагрузочного бронхоспазма, т. к. не развивается толерантность в отличие от β -адреномиметиков. Использование антилейкотриеновых препаратов в сочетании с иГКС при бронхиальной астме ведет к снижению дозы иГКС с течением времени.

■ *Системные ГКС* при лечении АР являются средством последней надежды и применяются в тех редких случаях, когда симптомы АР не удается купировать ЛС выбора, в частности у пациентов с тяжелыми формами персистирующего АР, сочетающимися с полипозом носа и околоносовых пазух.

В соответствии с рекомендациями международных согласительных документов лечение АР должно быть эффективным, безопасным и доступным для пациентов. Для достижения контроля над симптомами АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Каждая из них включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. 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 [5].

Согласно рекомендациям ARIA-2008, применение антигистаминных препаратов 1-го поколения для базисного приема не рекомендуется в связи с их выраженным седативным и антихолинергическим эффектом. Некоторые из них проявляют кардиотоксичность при передо-

зировке, сокращают фазы быстрого сна, снижают способность к обучению и производительность труда.

При легком течении АР назначают монотерапию неседативными Н1-блокаторами либо антигистаминными препаратами местного действия, или препараты кромогликата и недокромила натрия, или антилейкотриеновые препараты.

При среднетяжелом течении АР, а также отсутствии эффекта на первой ступени лечения назначаются топические (назальные) глюкокортикоиды.

При тяжелом течении или неэффективности второй ступени лечения ринита используют комбинацию назальных топических стероидов и неседативных пероральных антигистаминных препаратов.

При отсутствии эффекта рекомендуют увеличить дозу назальных глюкокортикоидов до максимально разрешенной, при необходимости назначить короткий курс деконгестантов (7–10 дней) или системных стероидов (максимально до 3 недель) – применять преднизолон (20–40 мг/сут per os) [6].

В качестве первой линии медикаментозной терапии АР, согласно международным и национальным согласительным документам, рекомендуется применение неседативных антигистаминных препаратов (второго поколения) и ИНГКС [7].

Одним из современных препаратов Н1-блокаторов II поколения является препарат эбастин. В чем же преимущество эбастина по сравнению с другими представите-

лями Н1-блокаторов? Эбастин не вызывает значительного антихолинергического и седативного эффекта, т. к. не проникает через гематоэнцефалический барьер. Преимуществом эбастина является быстрое всасывание и почти полный метаболизм препарата в печени с превращением в активный метаболит карэбастин. После однократного приема 20 мг препарата максимальная концентрация карэбастина в плазме крови достигается через 1–3 ч и составляет 157 нг/мл. При ежедневном приеме препарата от 10 до 40 мг равновесная концентрация достигается через 3–5 дней, не зависит от вводимой дозы и составляет 130–160 нг/мл. Связывание с белками плазмы крови эбастина и карэбастина составляет более 95%. Период полувыведения карэбастина составляет от 15 до 19 ч, 66% препарата выводится в виде конъюгатов через почки. Прием пищи не оказывает влияния на клинические эффекты препарата. Подобная фармакокинетика обеспечивает очень быстрый клинический эффект – в течение 1 ч после однократного приема препарата, антигистаминное действие при этом продолжается в течение 48 ч, а после 5-дневного применения антигистаминный эффект сохраняется в течение 72 ч за счет действия активного метаболита.

Топические ГКС (беклометазон, мометазон, флутиказон) являются эффективными средствами при терапии всех форм АР и считаются признанным стандартом его лечения. Однако эффект терапии назальными ГКС разви-

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





ЭСПА-БАСТИН®

Таблетки для лечения аллергии

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



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций верхних и нижних дыхательных путей

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

ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие муколитические препараты с противовоспалительным действием для лечения кашля

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



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

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
Тел.: +7 (499) 579-33-70
www.esparma-gmbh.ru

Реклама

esparma®

Инновации для качества жизни

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.

вается постепенно в течение 3–5 суток, тогда как антигистаминные препараты эффективны уже с первой таблетки. Использование эбастина в комбинации с интраназальными ГКС целесообразно для быстрого устранения симптомов АР, а значит, улучшения качества жизни пациента, повышения его приверженности к назначенной терапии.

Пациентам с АР легкого течения иногда достаточно назначить только антигистаминный препарат, и в добавлении топического кортикостероида часто нет необходимости. Препарат эбастин прекрасно подходит в данном случае.

Хотелось бы привести *клинический пример* из нашей практики.

Пациентка Н., 24 года. Обратилась с жалобами на приступы чихания, прозрачное отделяемое из полости носа, зуд в носу, затруднение носового дыхания. Данные жалобы возникли впервые несколько дней назад, очень мешают

в работе, которая требует повышенного внимания. Она это связывает с активным цветением растений. У аллерголога не лечилась и не обследовалась. В полости носа значительное количество прозрачного отделяемого, отечность нижних носовых раковин. Остальные ЛОР-органы без видимой патологии. Рекомендовано: промывание полости носа изотоническим раствором Эспа-Бастин (эбастин) 10 мг по 1 таблетке в течение 5 дней. Повторный осмотр через 5 дней – жалоб нет. Рекомендована в плановом порядке консультация аллерголога.

В выборе терапии необходимо руководствоваться принципами безопасности. Ранняя диагностика и оптимальный комплексный подход к терапии АР позволяют не только хорошо контролировать все симптомы заболевания, но и в некоторых случаях предотвратить переход легких форм ринита в тяжелые, присоединение новых симптомов и развитие БА.



Поступила/Received 10.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Туровский А.Б., Кондрашкина В.В., Карюк Ю.А. Ступенчатая терапия аллергического ринита. *Consilium Medicum*. 2013;3:63-68. [Turovsky A.B., Kondrashkina V.V., Karyuk Yu.A. Step therapy of allergic rhinitis. *Consilium Medicum*. 2013;3:63-68.] (In Russ).
2. Крюков А.И., Гурбанов Ф.А. Патогенетическая терапия аллергического риносинусита на современном этапе. *Российская оториноларингология*. 2010;5(48):25-29. [Kryukov A.I., Gurbanov F.A. Pathogenetic therapy of allergic rhinosinusitis at the present stage. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2010;5(48):25-29.] (In Russ).
3. Лусс Л.В. Факторы, влияющие на клиническую эффективность антигистаминных препаратов. *Трудный пациент*. 2014;4. [Luss L.V. Factors affecting the clinical efficacy of antihistamines. *Tрудny Patient*. 2014;4.] (In Russ).
4. Никифорова Г.Н., Волкова К.Б., Свистушкин В.М. Место и значение современных антигистаминных препаратов в лечении аллергического ринита. *РМЖ*. 2015;23:1395-1398. [Nikiforova G.N., Volkova K.B., Svistushkin V.M. Role and significance of modern antihistamine drugs in treating allergic rhinitis. *RMJ*. 2015;23:1395-1398.] (In Russ).
5. Бодня О.С., Ненасева Н.М. В помощь практикующему врачу: ведение пациентов с аллергическим ринитом на амбулаторном этапе. *Астма и аллергия*. 2015;4:28-34. [Bodnya O.S., Nenasheva N.M. To help the practitioner: management of patients with allergic rhinitis at the outpatient stage. *Astma i Allergia*. 2015;4:28-34.] (In Russ).
6. Терехова Е.П., Терехов Д.В. Аллергический ринит: современные методы терапии. *Медицинский совет*. 2016;17. [Terekhova E.P., Terekhov D.V. Allergic rhinitis: modern therapy methods. *Meditinsky Sovet*. 2016;17.] (In Russ).
7. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy (Suppl. 86)*. 2008;63:1-160.

18–19 октября 2019, Москва
Azimut Отель Олимпик



КИНК 2019

VI КУРС

по лечению критической ишемии нижних конечностей

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Эндovasкулярные, открытые и гибридные реваскуляризирующие вмешательства у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и синдромом диабетической стопы;
- Лечение ран и трофических язв у пациентов с КИНК и СДС;
- Лекарственная терапия сахарного диабета, ишемической болезни сердца и почечной недостаточности у пациентов с КИНК;
- Реабилитация пациентов после сосудистых вмешательств и лечение перемежающейся хромоты;
- Опции высокотехнологичного оборудования для периферических сосудистых вмешательств;
- Лучевая диагностика поражений сосудистого русла у пациентов с КИНК;
- Мультидисциплинарный подход в лечении пациентов с КИНК.

Организаторы



Контакты

Светлана Князева / тел.: +7(495) 646-01-55, доб. 116 /
e-mail: kink@ctogroup.ru

www.kink-conference.ru

Использование фитопрепаратов В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, А.В. МЕРКУШИНА, М.Г. ДЕДОВА

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. 6, стр. 1

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 образова-

тельного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Меркушина Анастасия Викторовна – ординатор 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 (985) 886-63-67; e-mail: dr.merkushina@bk.ru

Дедова Мария Георгиевна – ассистент 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)

РЕЗЮМЕ

Заболевания органов дыхания – широко распространенная группа патологических процессов, которым подвержены люди разного возраста. Воспалительные изменения различной этиологии на поверхности респираторного эпителия сопровождаются нарушением мукоцилиарного клиренса, в связи с чем снижается скорость эвакуации секрета, увеличивается его продукция, изменяются реологические свойства муцина. Значительное скопление густой слизи является клинической особенностью многих респираторных заболеваний, в том числе острого риносинусита. Назначение больным с патологией дыхательной системы препаратов, влияющих на эвакуацию, свойства и продукцию слизи, является патогенетически оправданным. Фитопрепараты ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте эффективны в лечении пациентов с риносинуситом различного возраста, в том числе детей с 6 и 10 лет соответственно. Активный компонент данных препаратов – Миртол стандартизированный – дистиллят масел эвкалипта (основной ингредиент – 66% общего объема), мирта, сладкого апельсина и лимона – обладает сложным механизмом действия, оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, бактериостатическое действие, способствует очищению дыхательных путей и восстановлению нормальной функции слизистой оболочки. ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте одновременно влияют на несколько звеньев развития патологического процесса, повышая результаты комплексного лечения респираторных заболеваний.

Ключевые слова: респираторная патология, острый риносинусит, самоочищение дыхательных путей, мукоцилиарный клиренс, фитопрепараты, ГелоМиртол®, ГелоМиртол® форте, Миртол стандартизированный

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В., Дедова М.Г. Использование фитопрепаратов в профилактике и лечении патологии дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2019;12:64-69. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of herbal remedies

IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PATHOLOGY OF THE RESPIRATORY TRACT

Valery M. SVISTUSHKIN, Galina N. NIKIFOROVA, Anastasiya V. MERKUSHINA, Maria G. DEDOVA

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 information:

Svistushkin Valery Michailovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 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 & 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)

Merkushina Anastasiya Viktorovna – Resident Physician of Chair for Ear, Nose & 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(985) 886-63-67; e-mail: dr.merkushina@bk.ru

Dedova Maria Georgievna – Assistant Professor, Chair for Ear, Nose & 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)

ABSTRACT

Respiratory diseases are a widespread group of pathological processes that affect people of different ages. Inflammatory changes of various etiologies on the surface of the respiratory epithelium are accompanied by a violation of mucociliary clearance, and therefore the rate of evacuation of the secret decreases, its production increases, and the rheological properties of the mucin change. Significant accumulation of thick mucus is a clinical feature of many respiratory diseases, including acute rhinosinusitis. Appointment to patients with pathology of the respiratory system of drugs that affect the evacuation, properties and production of mucus, is pathogenetically justified. Phytopreparations GeloMirtol® and GeloMirtol® forte are effective in treating patients with rhinosinusitis of various ages, including children from 6 and 10, respectively. The active component of these drugs – Myrtle standardized – distillate eucalyptus oil (main ingredient – 66% of the total), myrtle, sweet orange and lemon, has a complex mechanism of action, has an expectorant, anti-inflammatory, bacteriostatic effect, helps clean the respiratory tract and restore normal mucous function shell. GeloMirtol® and GeloMirtol® forte simultaneously affect several parts of the development of the pathological process, increasing the results of complex treatment of respiratory diseases.

Keywords: respiratory pathology, acute rhinosinusitis, self-cleaning of the respiratory tract, mucociliary clearance, phytopreparations, GeloMyrtol®, GeloMyrtol® forte, Myrtol standardized

For citing: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Merkusheva A.V., Dedova M.G. The use of herbal remedies in the prevention and treatment of pathology of the respiratory tract. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:64-69. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.

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

Заболевания органов дыхания – широко распространенная в практике врача первичного звена группа патологических процессов, которым подвержены люди разного возраста. Во многом это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, являющегося зоной первого контакта повреждающих агентов с человеческим организмом. Дыхательная система человека представлена воздухоносными путями и собственно органом дыхания – легкими. Различают верхние отделы воздухоносных путей – полость носа, околоносовые пазухи, глотка и нижние – гортань, трахея, бронхи [1]. Важнейшие функции эпителия воздухопроводящих путей – барьерно-защитная и кондиционирующая: увлажнение, согревание, очищение вдыхаемого воздуха от взвешенных частиц (поллютантов и аллергенов) и инфекционных агентов, способных оказать вредное воздействие на организм [2].

Слизистая оболочка практически во всех отделах респираторного тракта представлена однослойным многоядным призматическим реснитчатым эпителием, который формируют, чередуясь мозаично, в основном два типа клеток – реснитчатые и секреторные [3]. Реснитчатые дыхательные клетки (мерцательный эпителий) занимают более 80% дыхательного эпителия, продолжительность их жизни оценивается примерно в 4 недели. Отличительной особенностью реснитчатых клеток является наличие у каждой от 50 до 300 цилий (киноцилий) длиной 3–8 мкм и диаметром от 0,1 до 0,3 мкм. Секреторные клетки в зависимости от микроскопических характеристик разделяют на бокаловидные и серозные клетки. Помимо муцина, секреторные клетки продуциру-

ют различные антимикробные молекулы – дефензины, лизоцим, иммуноглобулин А и др. [3]. Для регуляции количества секрета имеется еще один вид клеток – клетки щеточной каймы, которые расположены между клетками мерцательного эпителия. Они на своей внутренней поверхности несут 200–400 микроворсинок и играют важную роль в регуляции содержания ионов и воды [4]. Как правило, дыхательный эпителий покрыт слоем секрета толщиной 8–12 мкм, состоящего из двух слоев – низковязкого нижнего слоя перилимфальной жидкости (золь) и высоковязкого верхнего слоя слизи (гель) [4]. Фазы золь и геля представлены жидким компонентом (вода, ионы и растворимые медиаторы), клетками воспаления и муцином. Муцин образован высокомолекулярными гликопротеинами и кислыми полисахаридами. Между собой гликопротеины связаны дисульфидными и водородными связями [6, 7].

Слизистый секрет, образованный секреторными клетками, реснитчатый аппарат и их скоординированное функционирование образуют единую защитную систему – мукоцилиарный клиренс [5]. Цилии мерцательного эпителия совершают ударные движения со средней частотой 5–15 Гц и амплитудой 5 мкм. Частицы, находящиеся в фазе золь, постоянно находятся в движении за счет направленного удара цилии и возвращения ее назад, что в свою очередь приводит в движение вышележащую фазу геля. Так как цилии соседних клеток движутся метакронно (со смещением во времени) в направлении глотки, они вызывают направленный к данному отделу транспорт поверхностного слоя слизи. Это означает, что в носовой полости и носоглотке движение цилий направлено назад, в околоносовых пазухах – всегда в направлении

естественных соустьев, а из области трахеи и бронхов – краниально [4]. Слизистый секрет продвигается за счет биения ресничек. В составе муцинового слоя в связанном виде из дыхательных путей выводятся ингалированные пылевые частицы и микроорганизмы, а токсические химические вещества растворяются в нем.

Для нормального функционирования дыхательной системы необходимо поддержание хрупкого баланса между объемом поступающего воздуха и объемом вырабатываемой мерцательным эпителием слизи. Минимальные изменения этого равновесия мгновенно приводят к развитию патологической симптоматики. Воспалительные изменения различной этиологии на поверхности респираторного эпителия обусловлены повреждением структуры мерцательного эпителия и нарушением мукоцилиарного клиренса, в связи с чем снижается скорость эвакуации секрета, увеличивается его продукция, изменяются реологические свойства муцина. Значительное скопление густой слизи – мукостаз – является клинической особенностью многих респираторных заболеваний, в том числе острого риносинусита (ОРС).

Острым риносинуситом считается воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух продолжительностью до 12 недель. Острый риносинусит может быть вызван различными факторами, включая воздействие аллергенов, экологических раздражителей и инфекций – вирусов, бактерий или грибов. Наиболее частой причиной ОРС являются респираторные вирусы: риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и др. Исследования, проведенные у детей младшего возраста, показали, что частота случаев вирусного ОРС составляет в среднем 6 эпизодов в год [8]. Основными возбудителями бактериального ОРС до настоящего времени являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Среди прочих возбудителей называют *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Основными анаэробными возбудителями риносинусита являются анаэробные стрептококки. Спектр возбудителей острого бактериального риносинусита может существенно варьировать в зависимости от географических, социально-экономических и прочих условий [4].

Риносинусит практически всегда обусловлен застоем секрета и нарушением воздухообмена в околоносовых пазухах, при которых страдает механизм мукоцилиарного клиренса и пролонгируется время контакта патогенов со слизистой оболочкой. Вызванное вирусом воспаление характеризуется отеком слизистой оболочки, транссудацией плазмы и гиперсекрецией слизистых желез. В случае острого воспаления слизистая оболочка пораженной пазухи, имеющая в норме толщину папиросной бумаги, увеличивается в 20–100 раз, формируя подушкообразные образования, иногда заполняющие практически весь просвет пазухи. В условиях выраженного отека, блокады естественного соустья, стагнации секрета и снижения парциального давления кислорода в пазухах создаются

оптимальные условия для развития бактериальной инфекции. При вирусном воспалении обычно одновременно поражаются все или несколько пазух (полисинусит), неспецифический бактериальный процесс более типичен, изолированное поражение одной пазухи (моносинусит) характерно для специфических форм синусита, в частности грибкового и одонтогенного [9].

По тяжести острые риносинуситы могут быть легкими, среднетяжелыми и тяжелыми. Для легкого течения характерны заложенность и обструкция носа, слизистые и слизисто-гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку, повышение температуры тела до 37,5 °С, головная боль, слабость, гипосмия, на рентгенограмме околоносовых пазух – утолщение слизистой оболочки. Отличия среднетяжелой формы ОРС от легкой – гнойные выделения из носа, стекающие в ротоглотку, повышение температуры тела выше 37,5 °С, боль и болезненность при пальпации в проекции пораженного синуса, на рентгенограмме околоносовых пазух – полное затемнение или уровень жидкости в одном или двух синусах. При тяжелом ОРС наблюдаются обильные гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку, повышение температуры тела выше 38,0 °С, боль и выраженная болезненность при пальпации в проекции синуса, выраженная слабость, аносмия, на рентгенограмме околоносовых пазух – полное затемнение или уровень жидкости более чем в двух синусах, изменения воспалительного характера в гемограмме, орбитальные, внутричерепные осложнения или подозрение на них [10].

Адгезия и колонизация микроорганизмов – начало любого инфекционного воспаления, которое возможно только в том случае, если микроорганизмы не удаляются с поверхности слизистой оболочки. Это определяет профилактические меры воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, связанные с активацией мукоцилиарного транспорта. Еще один важный фактор патогенеза – изменение в условиях цитопатических эффектов действия вируса соотношения числа реснитчатых и бокаловидных клеток в сторону преобладания последних, продуцирующих вязкий густой секрет, скапливающийся на поверхности слизистой оболочки и являющийся питательным субстратом для роста и развития микроорганизмов. Именно данные факторы способствуют первичному бактериальному инфицированию. Российские клинические рекомендации предполагают при ведении пациентов с ОРС использование элиминационной, разгрузочной, мукоактивной, антимикробной, противовоспалительной терапии, пункционной, физиотерапевтических методов и некоторых других лечебных направлений [11]. Европейские рекомендации для лечения больных ОРС позиционируют 3 группы препаратов с доказанной эффективностью – антибиотики, топические стероиды и при вирусном и поствирусном процессах – фитотерапия (в т. ч. Миртол стандартизированный) [10]. Миртол стандартизированный – паровой дистиллят эфирных масел четырех лекарственных растений – эвкалипта, мирта, сладкого апельсина и лимона – является активным компонентом препаратов ГелоМиртол®



Миртол стандартизированный



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

Информация предназначена исключительно для фармацевтических и медицинских работников

При острых и хронических синуситах



РЕКЛАМА

Эксклюзивный дистрибьютор: АО «Красногорсклексредства», 143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, 25. +7 (495) 705-93-80

Производитель: Г.Поль-Боскамп ГмбХ&Ко. КГ 25551 Хохенлохштедт, Килер-штрассе, 11, Германия

Регистрационные удостоверения: П № 013662/01 от 03.04.2013, П № 012303/01 от 12.12.2008.

¹ Beuscher N, Bien E, Elstner EF, Kietzmann M, and Amon UE, Myrtol standardized in treatment of sinusitis and bronchitis – Pharmacodynamics and pharmacokinetics, Zeitschrift für Phytotherapie, Abstractband, Kongress der Gesellschaft für Phytotherapie 1997, Seiten 9-10

² Lenders H et al., Suitability of various methods as pharmacodynamic models for the investigation of the efficacy of mucolytic agents on the maxillary sinus, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol. (1996) 353 (Suppl.) R151

³ App EM, Stellenwert der Mukusclearance für das Bronchialsystem – Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 27-53

⁴ Grabmann J, Hippeli S, Dormisch K, Rohnert U, Beuscher N, Elstner EF, Antioxidant Properties of Essential Oils. Arzneim.-Forsch./Drug Res. (2000) 50 (I): 135-139

⁵ Hippeli S et al., Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems, in: Meister R, Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag, 1. Auflage 2000, Seiten 1-25

и ГелоМиртол® форте. Такой способ получения эфирных масел позволяет сохранять в них все ценные биологические вещества. Специально подобранное сочетание эфирных масел в составе препаратов ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте позволяет им оказывать комбинированное действие на дыхательную систему. В основе терапевтического действия данных лекарственных средств лежит сочетание двух механизмов – разжижения густого секрета и стимуляции работы мерцательного эпителия. В результате такой комбинации скорость выведения слизи из дыхательных путей повышается на 46%, прирост секретолита составляет 32%. Кроме того, вышеназванные препараты обладают противовоспалительным и антибактериальными свойствами [12–14]. Противовоспалительный эффект способствует снижению отека дыхательных путей, в то время как антимикробные компоненты активно борются с возбудителями болезни, что чрезвычайно важно для предотвращения бактериальной инфекции и колонизации. Противовоспалительное и антиоксидантное действие Миртола стандартизированного обусловлено нейтрализацией активных форм кислорода, подавлением синтеза этилена и снижением уровня гистамина [15, 16]. Кроме того, Миртол стандартизированный снижает концентрацию лейкотриенов и простагландина E2 [17]. Таким образом, осуществляется одновременное влияние на несколько звеньев этиопатогенеза, что положительно влияет на результаты лечения пациентов. Благодаря особой лекарственной форме препаратов, активное вещество беспрепятственно проходит желудок, не раздражая его стенки, и начинает свою работу только в кишечнике, где практически полностью усваивается, не теряя своих ценных свойств. Высвобождение активного вещества в кишечнике значительно увеличивает его биодоступность, приближая ее к 100% [18]. Действующие вещества препаратов ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте проникают в кровоток и распространяются по всему организму, быстро достигая структур респираторного тракта, где оказывают свое лечебное воздействие [12–14].

Безопасность и эффективность применения Миртола стандартизированного в клинической практике продемонстрирована результатами ряда клинических исследований. Доказана и эффективность, и безопасность препарата и у взрослых, и у детей. В частности, в Германии в 90-х гг. прошлого века было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое исследование с участием 331 взрослого пациента с острым риносинуситом. Основная группа больных, наряду со стандартной терапией, получала ГелоМиртол® форте (300 мг x 4 р/сут), группа контроля – только стандартное лечение. Исследователями было показано, что

на фоне использования ГелоМиртола® форте отмечалась более выраженная положительная динамика по сравнению с контрольной группой – существенное уменьшение основных клинических симптомов ОРС, вязкости секрета, наблюдалась тенденция восстановления мукоцилиарного клиренса. Благодаря этому на ранней катаральной стадии облегчалось проявление симптоматики, ускорилось выздоровление, было предотвращено прогрессирование заболевания и развитие осложнений. То есть Миртол стандартизированный обеспечил лечебный и профилактический эффекты. В том же исследовании было продемонстрировано, что на фоне применения Миртола стандартизированного потребность в антибиотикотерапии при дальнейшем течении заболевания была гораздо меньше, чем в группе плацебо [19]. Данный препарат также показал хороший лечебный эффект при остром бактериальном риносинусите в составе комплексной терапии, включая системные антимикробные препараты [19–21].

ГелоМиртол® форте (300 мг) показан взрослым и детям с 10 лет, ГелоМиртол® (120 мг) – с 6 лет. Схема приема при острых риносинуситах у взрослых – по 1 капсуле ГелоМиртол® форте (300 мг) 3–4 раза в день, у детей с 10 лет – по 1 капсуле ГелоМиртол® форте (300 мг) 2 раза в день, у детей с 6 лет – по 1 капсуле ГелоМиртол® 3–4 раза в день. Препарат принимают за 30 минут до еды, запивая достаточным количеством воды. Курс лечения зависит от выраженности симптомов. Согласно официальной инструкции продолжительность лечения зависит от степени выраженности симптомов заболевания и определяется врачом [4].

Накопленный широкий клинический опыт применения препаратов на основе Миртола стандартизированного как за рубежом, так и в России, высокий доказательный уровень проведенных исследований обеспечили доверие специалистов к препарату и позволили ему занять достойное место как в международных, так и в российских рекомендательных документах по лечению больных ОРС. На сегодняшний день Миртол стандартизированный в Российской Федерации рекомендован для использования в лечении больных ОРС, как взрослых, так и детей с 6 лет. В соответствии с документами Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, фитопрепараты ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте могут быть использованы в терапии больных ОРС, также согласно Европейским рекомендациям EPOS-2012 Миртол стандартизированный включен в комплексную терапию больных вирусным и поствирусным риносинуситом [10, 11, 20, 21].



Поступила/Received 05.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федюкович Н.И. *Анатомия и физиология человека*. Ростов н/Д: Феникс, 2003. 357 с. [Fedyukovich N.I. *Human anatomy and physiology*. Rostov on/D: Phoenix, 2003. 357 p.] (In Russ).
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Воспаление слизистой оболочки*. М.: Колос, 2008:2-3. [Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Inflammation of the mucous membrane*. М.: Kolos, 2008:2-3.] (In Russ).
3. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. *Практическая пульмонология*. 2012;1(44):2-5. [Chikina S.Yu., Belevsky A.S. Mucociliary clearance in health and disease. *Prakticheskaya Pulmonologia*. 2012;1(44):2-5.] (In Russ).
4. Шахова Е.Г. *Острый бактериальный риносинусит (вопросы и ответы)*. 2016:4-6. [Shakhova E.G. *Acute bacterial rhinosinusitis (questions and answers)*. 2016:4-6.] (In Russ).

5. Амелина Е.Л. и др. *Мукоактивная терапия*. Под ред. Чучалина А.Г., Белевского А.С. М.: Атмосфера, 2006. 128 с. [Amelina E.L. et al. Mucosactive therapy. Under the editorship of Chuchalin A.G., Belevsky A.S. M.: Atmosphere, 2006. 128 p.] (In Russ).
6. Шартанова Н.В. Муколитики в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2009;11:93-95. [Shartanova N.V. Mucolytics in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2009;11:93-95.] (In Russ).
7. Авдеев С.Н. Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2014;2:100-108. [Avdeev S.N. New opportunities for modern mucoactive agents for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologia*. 2014;2:100-108.] (In Russ).
8. Revai K., Dobbs L.A., Nair S., Patel J.A., Grady J.J., Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007;119:408-412.
9. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. *Клинические рекомендации*. 2009: 12. [Lopatin A.S., Svistushkin V.M. Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment guidelines. *Klinicheskie Rekomendatsii*. 2009:12.] (In Russ).
10. Fokkens WJ. et al. EPOS 2012: европейский позиционный документ по риносинуситу и полипам носа 2012. Резюме для оториноларингологов. *Ринология*. 2012;50(1):1-12.
11. Клинические рекомендации КР 313 «Острый синусит». [Clinical guidelines CG 313 Acute sinusitis. <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczi/>] (In Russ).
12. Lai Y., Dilidauer D., Chen B., Xu G., Shi J., Lee R.J. et al. In vitro studies of a distillate of rectified essential oils on sinonasal components of mucociliary clearance. *American journal of rhinology & allergy*. 2014;28(3):244-248.
13. Шаллер М. Препарат ГелоМиртол® форте «Поль Боскамп» ГМБХ, ФРГ. *Реценз.* 2008;1(57):107-108.
14. Han D., Wang N. & Zhang L. The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time. *American journal of rhinology & allergy*. 2009;23(6):610-614.
15. Grassmann J., Hipelli S., Dornisch K., Rohnert U., Beuscher N., Elstner E.F. Antioxidant Properties of Essential Oils. *Arzneim-Forsch. Drug Res*. 2000;50(1):135-139.
16. Hipelli S., Grassman J., Dornisch K., Rohnert U., Elstner E.F. Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems In: Meister R., Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag. *Berlin Auflage*. 2000;1:1-25.
17. Beuscher N., Kietzmann M., Bien E., Champeroux P. Interference of Myrtol standardized with inflammatory and allergic mediators. *Arzneim-Forsch. Drug Res*. 1998;48(1):985-989.
18. Zimmermann Th., Seiberling M., Thomann P., Karabelnik D. Untersuchungen zur relative Bioverfügbarkeit und zur Pharmakokinetik von Myrtol standardisiert. *Arzneim-Forsch. Drug Res*. 1995;45(11):1198-1201.
19. Federspil P., Wulkow R., Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngo-rhino-otologie*. 1997;76(1):23-27.
20. Рязанцев С.В. Современные методы лечения острых и хронических синуситов. Матер. I Рос. симпозиума по ГелоМиртолу. М.; СПб., 1996:26-27. [Ryazantsev S.V. Modern methods of therapy for acute and chronic sinusitis. Proceedings of the 1st Rus. Symposium on GeloMyrtol. M.; St. Petersburg, 1996:26-27.] (In Russ).
21. Рязанцев С.В. Секретолитическая и секретомоторная терапия острых и хронических синуситов. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 1998;4(16):90-92. [Ryazantsev S.V. Secretolytic and secretomotor therapy for acute and chronic sinusitis. *Novosti Otorinolaringologii i Logopatologii*. 1998;4(16):90-92.] (In Russ).

Еще раз о проблеме легкой бронхиальной астмы

Ю.Г. БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ, А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, А.Г. РОМАНОВСКИХ, И.П. СМИРНОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторах:

Белоцерковская Юлия Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru

Синопальников Александр Игоревич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Романовских Анна Геннадьевна – к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессио-

нального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Смирнов Игорь Павлович – ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

50–75% случаев бронхиальной астмы характеризуется легким (интермиттирующим или персистирующим) течением. Несмотря на минимальное количество ежедневных симптомов, у значительной части пациентов этой популяции персистирует эндобронхиальное воспаление и сохраняется высокий риск обострений. Согласно существующим рекомендациям, противовоспалительные препараты – ингаляционные глюкокортикостероиды – добавляются в качестве поддерживающей терапии на ступени 1 только при недостаточном уровне контроля и повторяющихся обострениях на фоне применения короткодействующих β-агонистов по потребности. Препаратами выбора ингаляционные глюкокортикостероиды в низких дозах становятся на ступени 2 для пациентов с легкой персистирующей бронхиальной астмой. Альтернативой ежедневному применению может стать использование ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с β-агонистами с быстрым началом действия (сальбутамолом или формотеролом) по потребности. Выбор подобной тактики должен быть обоснован низким риском развития обострения (на основании оценки факторов риска неблагоприятных клинических исходов/обострений бронхиальной астмы). Ситуационное применение такой комбинации может обеспечить высокую приверженность пациента врачебным рекомендациям, создать достаточный противовоспалительный эффект, снизить вероятность развития обострений и уменьшить риск нежелательных реакций.

Ключевые слова: легкая бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды по потребности, беклометазон/сальбутамол

Для цитирования: Белоцерковская Ю.Г., Синопальников А.И., Романовских А.Г., Смирнов И.П. Еще раз о проблеме легкой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2019;12:70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-70-77>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problem of mild bronchial asthma revisited

Yuliya G. BELOTSEKOVSKAYA, Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Anna G. ROMANOVSKIKH, Igor P. SMIRNOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, Bldg. 1

Author credentials:

Belotsekovskaya Yuliya Gennad'evna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru

Sinopal'nikov Aleksandr Irogevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Head of

Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Romanovskikh Anna Gennad'evna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical

Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail:

Smirnov Igor Pavlovich, Teaching Assistant – Chair for Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

It is estimated that 50–75% of bronchial asthma cases have mild (intermittent or persistent) severity of asthma. Despite the minimal number of daily symptoms, endobronchial inflammation and a high risk of exacerbations have been demonstrated in a significant proportion of patients. According to the current guidelines, anti-inflammatory drugs - inhaled glucocorticosteroids - maintenance therapy is only added at stage 1, which is characterized by an insufficient level of control and repeated exacerbations due to the use of short-acting β -agonists to be taken as required. Inhaled glucocorticosteroids in low doses become the drugs of choice at stage 2 for patients with mild persistent bronchial asthma. As-needed use of inhaled glucocorticosteroids combined with β -agonists, which has a rapid onset of action (salbutamol or formoterol) may become an alternative to the daily used of drugs. The choice of such type of management should be justified by the low risk of exacerbation (based on an assessment of risk factors for adverse clinical outcomes/exacerbations of bronchial asthma). The as-needed use of such combination can provide a high patient commitment to medical recommendations, create a sufficient anti-inflammatory effect, reduce the likelihood of exacerbations and reduce the risk of adverse effects.

Keywords: mild asthma, as-need inhaled glucocorticosteroids, beclomethasone/salbutamol

For citing: Belotserkovskaya Yu.G., Sinopal'nikov A.I., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. Problem of mild bronchial asthma revisited. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-70-77>.

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

Во всем мире заболеваемость бронхиальной астмой (БА) чрезвычайно высока. Число больных превышает 300 млн [1]. В такой ситуации БА оказывается не только серьезной проблемой для каждого отдельного пациента, но и значительным бременем для национальной системы здравоохранения. Согласно данным Исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study), в 2015 г. 26,2 млн лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, было потеряно из-за БА и 400 000 пациентов умерло [2]. Приведенные результаты согласуются с данными о том, что полный контроль БА не достигается у значительной части пациентов. И это несмотря на то, что большинство случаев (50–75%) характеризуется легким течением [3, 4].

Согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), легкая БА, интермиттирующая или персистирующая, характеризуется минимальным количеством симптомов и отвечает на медикаментозную терапию в рамках 1–2-й ступени лечения (табл. 1). Несмотря на «скромные» клинические проявления, даже БА легкого течения характеризуется персистенцией эндобронхиального воспаления и высоким риском обострений. По данным эпидемиологических исследований, недооценка воспалительного процесса в бронхах приводит к тому, что заболевание не контролируется у 52,4% пациентов с интермиттирующей и у 42,3% пациентов с легкой персистирующей БА. Кроме того, до 25% пациентов, составляющих эти группы, переносят по крайней мере одно тяжелое обострение БА в течение предыдущего года [5, 6]. Все эти данные свидетельствуют, что проблема лечения легкой БА сохраняет свою актуальность.

Большинство актуальных клинических рекомендаций по лечению БА, в т. ч. легкого течения, предлагают ступенчатый подход при выборе характера и объема базисной и симптоматической медикаментозной терапии (табл. 2). Препаратами выбора для пациентов с интермиттирующей БА на ступени 1, как правило, становятся короткодей-

ствующие β -агонисты (КДБА), применяемые в режиме «по потребности». Известно, что КДБА незаменимы для быстрого облегчения симптомов, но не обладают значимым противовоспалительным действием. Противовоспалительные препараты – ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – добавляются в качестве поддерживающей терапии на ступени 1 только при недостаточном уровне контроля на фоне применения КДБА по потребности. Препаратами выбора на ступени 2 для пациентов с легкой персистирующей БА становятся ИГКС в низких дозах. Альтернативой в последнем случае являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов, менее эффективные в предотвращении обострений БА, или – реже – теофиллин, обладающий целым рядом нежелательных реакций, ограничивающих его применение.

Важной проблемой в реальной клинической практике становится соблюдение врачебных рекомендаций пациентами с БА легкого течения. Для пациента, привыкшего к эпизодическому приему КДБА лишь для купи-

● **Таблица 1.** Классификация легкой БА по степени тяжести и выраженности исходных симптомов [7]

● **Table 1.** Mild BA classification according to the severity and initial symptoms load [7]

Легкая интермиттирующая	Симптомы реже 1 раза в неделю
	Обострения кратковременные
	Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц:
	ОФВ ₁ или ПСВ \geq 80% от должного Вариабельность ПСВ или ОФВ ₁ < 20%
Легкая персистирующая	Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
	Обострения могут нарушать активность и сон
	Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц
	ОФВ ₁ или ПСВ \geq 80% от должных значений Вариабельность ПСВ или ОФВ ₁ \leq 30%

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ПСВ – пиковая скорость выдоха.

● **Таблица 2.** Выбор терапии легкой БА
 ● **Table 2.** Choice of therapy for mild BA

Рекомендации	Степень терапии 1	Степень терапии 2
GINA [7]	Поддерживающая терапия:	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС
	Другие варианты – низкие дозы ИГКС	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин
	Симптоматическая терапия:	
	КДБА	КДБА
NAEPP [8]	Поддерживающая терапия:	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС
	Другие варианты – нет	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин, кромолин, недокромил
	Симптоматическая терапия:	
	КДБА	КДБА
BTS [9]	Поддерживающая терапия:	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС
	Другие варианты – нет	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин, кромоны
	Симптоматическая терапия:	
	КДБА, КДАХ, теофиллин	КДБА
Китай [10]	Поддерживающая терапия:	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС
	Другие варианты – низкие дозы ИГКС	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ИГКС/ДДБА
	Симптоматическая терапия:	
	КДБА	КДБА
Испания [11]	Поддерживающая терапия:	
	Предпочтительная – нет	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов
	Другие варианты – нет	Другие варианты – теофиллин, кромоны
	Симптоматическая терапия:	
	КДБА, КДАХ	КДБА
Япония [12]	Поддерживающая терапия:	
	Предпочтительная – низкие дозы ИГКС	Предпочтительная – ИГКС/ДДБА
	Другие варианты – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллин	Другие варианты – низкие/средние дозы ИГКС, ИГКС + антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ИГКС + теофиллин
	Симптоматическая терапия:	
	КДБА	КДБА

GINA – the Global Initiative for Asthma, NAEPP – the National Asthma Education and Prevention Program, BTS – British Thoracic Society, КДБА – короткодействующие β-агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, КДАХ – короткодействующие антихолинергические препараты

рования симптомов, переход на ступень 2 при недостаточном контроле и применение ИГКС в постоянном режиме могут стать трудновыполнимой задачей. Тем более что ингаляция ИГКС не приводит к быстро ощущаемому облегчению состояния (в отличие от КДБА), что может быть расценено пациентом как отсутствие эффекта. В результате поддерживающая терапия ИГКС редко применяется пациентами в полном объеме, если применяется вообще, что приводит к учащению симптомов и увеличивает риск обострений.

Нередко пациенты, находящиеся на ступени 2, предпочитают использовать ИГКС только в периоды появления симптомов [13, 14]. Эта проблема комплаентности в значительной мере решена для пациентов, находящихся на ступенях терапии 3–5, за счет применения для поддерживающей терапии фиксированных комбинаций «ИГКС/длительно действующие β-агонисты (ДДБА)». Адекватное соблюдение врачебных рекомендаций обеспечивается значимым бронхолитическим эффектом ДДБА, находящегося в одном ингаляторе с ИГКС.

Применение фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА для поддерживающей терапии предусматривает различные режимы для обеспечения высокого уровня контроля БА, включающего и уменьшение частоты обострений. Комбинация ИГКС/ДДБА может применяться в постоянной поддерживающей ежедневной дозе, к которой при необходимости добавляется КДБА по потребности. Для пациентов, находящихся на ступени 3–5, предусмотрен также режим единого ингалятора, или MART (Maintenance and reliever therapy). Концепция единого ингалятора подразумевает применение ИГКС в комбинации с ДДБА с быстрым началом действия (формотеролом) и для поддерживающей терапии, и для купирования симптомов БА. Комбинация низких доз ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (в режиме единого ингалятора) может быть не менее эффективной для уменьшения обострений, чем поддерживающая терапия ИГКС/ДДБА в тех же дозах или лечение ИГКС в более высоких дозах [15–18].

Для пациентов с БА легкого течения не предусмотрены режимы комбинированной терапии. Основным компонентом поддерживающей терапии остаются ИГКС, играющие ключевую роль в подавлении эндобронхиального воспаления. Не вызывает сомнений влияние ИГКС на уменьшение смертности при БА, на снижение частоты обострений, на улучшение симптомов и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) [14, 19–21]. Вот почему пациенты с легчайшей, или интермиттирующей, БА, не получающие противовоспалительную терапию, очевидно, нуждаются в приеме ИГКС, по крайней мере для уменьшения риска обострений. Именно эта уязвимая когорта пациентов в настоящее время является предметом внимания исследователей во всем мире. Дискуссия развивается вокруг целесообразности применения ИГКС, объема терапии и режима дозирования.

Принимая во внимание необходимость соблюдения баланса между несомненным противовоспалительным эффектом и риском нежелательных реакций, первым

шагом в решении проблемы назначения ИГКС при легкой БА может стать тщательный отбор пациентов, нуждающихся в постоянной противовоспалительной терапии. Очевидно, что ежедневные симптомы при легкой персистирующей и тем более при интермиттирующей БА не являются критичным компонентом уровня контроля. Поэтому основным критерием для назначения постоянных доз ИГКС может быть высокий риск развития обострений. Факторы, увеличивающие риск обострений даже при редких симптомах БА, развернуто представлены в GINA и включают историю предшествующих обострений (не менее 1 за предшествующий год), нарушение техники ингаляции лекарственных средств, курение, наличие хронических сопутствующих заболеваний, таких как риносинусит или ожирение и др. (табл. 3).

Следующим шагом в решении проблемы назначения противовоспалительной терапии может стать выделение группы пациентов с легкой БА, не нуждающихся в постоянной противовоспалительной терапии, но требующих ситуационного применения препаратов для поддержания высокого уровня контроля заболевания. Некоторые периоды течения заболевания характеризуются низким уровнем эндобронхиального воспаления, что проявляется редкими клиническими симптомами и невысоким риском обострений. Пациенты с такой БА, согласно GINA, могут находиться на 1-й ступени терапии и принимать КДБА лишь при появлении симптомов. Но течение БА может быть весьма вариабельным, и «благополучные» периоды могут сменяться эпизодами снижения контроля или обострений даже у пациентов с низким риском. Между тем КДБА, применяемые для быстрого облегчения симптомов, не смогут предотвратить такие эпизоды, поскольку не обладают достаточным противовоспалительным эффектом.

В последние десятилетия исследователи рассматривают возможность эпизодического, ситуационного назначения ИГКС в режиме, подобном режиму единого ингалятора. Компаньоном ИГКС в ингаляторе может быть β -агонист с быстрым началом действия: длительно действующий формотерол или короткодействующий сальбутамол. Для подтверждения достаточности интермиттирующего применения ИГКС при легкой БА, в т. ч. в комбинации с быстродействующим β -агонистом (БДБА), был проведен ряд контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние терапии на ежедневные симптомы и, что самое важное, на частоту обострений (табл. 4).

Rapil A. с соавт. в своем исследовании оценивали ситуационное или регулярное применение БАКД сальбутамол (САЛ) (100 мкг в одной дозе) в комбинации с ИГКС беклометазона дипропионат (БДП) (250 мкг в одной дозе) в сравнении с регулярным применением БДП (500 мкг/сут) или ситуационным применением САЛ (100 мкг в одной дозе) по влиянию на уровень контроля легкой персистирующей БА (табл. 4). Результаты исследования показали, что интермиттирующий прием САЛ/БДП не уступал регулярному приему БДП по влиянию на величину пиковой скорости выдоха и частоту обострений, но был значимо эффективнее приема САЛ по

● **Таблица 3.** Факторы риска неблагоприятных клинических исходов/обострений БА [7]

● **Table 3.** Risk factors for adverse clinical outcomes/exacerbations of BA [7]

Потенциально модифицируемые факторы риска обострений даже у пациентов с редкими клиническими проявлениями:

- Частое использование КДБА
- Неадекватное применение ИГКС (несоблюдение рекомендаций, нарушение техники ингаляций)
- $ОФВ_1 < 60\%$ от должных значений
- Более высокая обратимость бронхиальной обструкции
- Некоторые психологические, социальные и экономические проблемы
- Продолжающееся курение, продолжающаяся экспозиция аллергенов
- Сопутствующие заболевания: ожирение, хронический риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия
- Эозинофилия периферической крови или мокроты
- Повышение FeNO
- Беременность

Независимые (немодифицируемые) факторы риска обострений:

- Госпитализация в палату интенсивной терапии или необходимость интубации трахеи в связи с ухудшением течения БА когда-либо в прошлом
- Одно и более тяжелое обострение в течение предшествующих 12 месяцев

КДБА – короткодействующие β -агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду, FeNO – оксид азота в выдыхаемом воздухе, БА – бронхиальная астма

потребности. Авторы сделали вывод, что даже персистирующая БА легкого течения может не всегда требовать регулярного применения ИГКС, что не снижает уровень контроля и может повысить приверженность пациентов к назначенной терапии. Правда, исследователи обращают внимание на относительно большие дозы ИГКС, применявшиеся в данном исследовании [24].

В другом исследовании (TREXA) Martinez F.D. с соавт. оценивали эффективность ситуационного применения БДП у детей и подростков 5–18 лет с легкой персистирующей БА (табл. 4). Цель исследования состояла в том, чтобы установить, связано ли прекращение ежедневного применения ИГКС с повышением риска обострений БА и обеспечивает ли последующий переход на ситуационное применение БДП + САЛ лучшую защиту от обострений, чем применение только САЛ по потребности. У детей, как и у взрослых пациентов, наиболее эффективным способом контроля БА, одобренным международными и национальными рекомендациями, является применение ИГКС. Однако ежедневное использование ИГКС, как правило, прекращается после исчезновения ежедневных симптомов заболевания. Это связано с риском нежелательных эффектов, прежде всего с вероятностью замедления роста у маленьких пациентов. Результаты исследования показали, что частота обострений была ниже во всех группах активной терапии: в группе ежедневной терапии БДП (28%, 95% ДИ 18–40, $p = 0,03$), в группе терапии БДП только по потребности (35%, 95% ДИ 24–47, $p = 0,07$) и в группе комбинированной терапии (31%, 95% ДИ 21–43, $p = 0,07$) в сравнении с группой плацебо (49%, 95% ДИ 37–61) (рис. 1). При этом замедление линейного роста

детей наблюдалось в группах регулярной и комбинированной терапии БДП в сравнении с группой плацебо (1,1 см, SD 0,3, $p < 0,0001$). Прием БДП по потребности не привел к задержке роста ($p = 0,26$) (рис. 2).

Исследователи пришли к выводу, что ситуационный прием ИГКС в комбинации с БАКД может быть эффективным и безопасным способом реализации стратегии деэскалации терапии (в сравнении с применением только БАКД по потребности) после достижения полного контроля БА, поскольку позволяет уменьшить частоту обострений, с одной стороны, и не вызывает замедление роста детей – с другой.

Более полная систематизированная информация об эффективности и безопасности интермиттирующего режима применения ИГКС в комбинации с БДБА у детей и взрослых с легкой БА представлена в систематическом обзоре Wang G. с соавт. [22]. В обзор включены данные 6 рандомизированных исследований с участием 1300 пациентов. Первичными конечными точками были частота обострений БА различной степени тяжести и время до первого обострения, вторичными конечными точками – количество ночных пробуждений, количество бессимптомных дней, потребность в симптоматической терапии, изменение $ОФВ_1$ и др. Сравнение основных лечебных

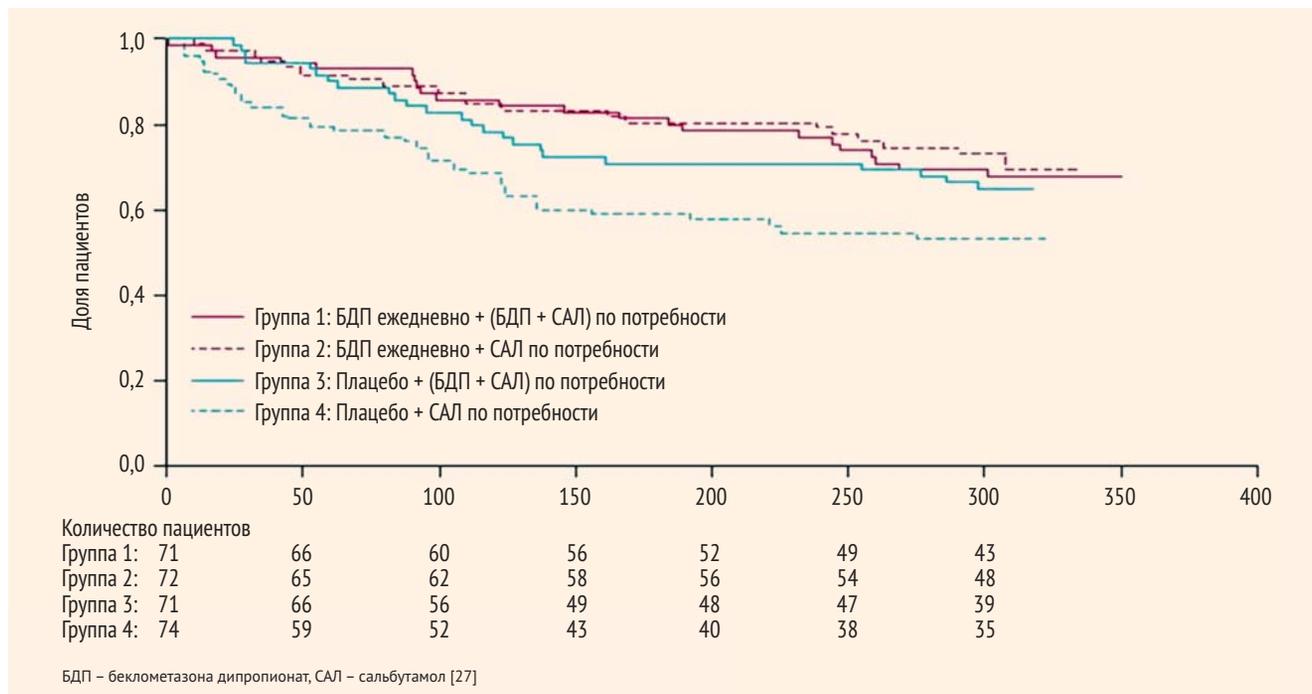
● **Таблица 4.** Рандомизированные исследования по изучению эффективности ситуационного режима применения ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с быстродействующим β -агонистом в лечении пациентов с легкой интермиттирующей или персистирующей БА [22]

● **Table 4.** Randomized trials on the effectiveness of the as-needed use of inhaled glucocorticosteroids combined with a short-acting β -agonist in the treatment of patients with mild intermittent or persistent BA [22]

	Haahntela, 2006 [23]	Papi, 2007 [24]	Papi, 2009 [25]	Martinez, 2011 [26]	Lazarinis, 2014 [27]	Fitzpatrick, 2016 [28]
Дизайн исследования	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах
Длительность	24 недели	24 недели	12 недель	44 недели	6 недель	16 недель
Критерии диагноза БА	GINA					
Тяжесть БА	Интермиттирующая	Легкая персистирующая	Легкая персистирующая	Легкая персистирующая	Легкая персистирующая	Легкая персистирующая
Режим терапии	ИГКС/БДБА: БУД/ФОР, 160/4,5 мкг, 1 ингаляция по потребности; БДБА: ФОР 4,5 мкг, 1 ингаляция по потребности	ИГКС/БДБА: БДП/САЛ, 250/100 мкг, 1 ингаляция по потребности; БДБА: САЛ 100 мкг, 1 ингаляция по потребности; ИГКС: БДП 250 мкг, 1 ингаляция 2 раза в день	ИГКС/БДБА: БДП/САЛ, 800/1600 мкг, 1 ингаляция через небулайзер по потребности; БДБА: САЛ 2500 мкг, 1 ингаляция через небулайзер по потребности; ИГКС: БДР 400 мкг, 1 ингаляция через небулайзер 2 раза в день	ИГКС: 1 – БДП (ГФА) 40 мкг, 2 ингаляции 2 раза в день 2 – БДП (ГФА) 40 мкг, 2 ингаляции 2 раза в день + БДП/САЛ по потребности; 3 – БДП/САЛ по потребности; БДБА: САЛ 90 мкг, 2 ингаляции по потребности	ИГКС/БДБА: БУД/ФОР, 200/6 мкг, 1 ингаляция по потребности; БДБА: тербуталин 500 мкг, 1 ингаляция по потребности; ИГКС: БУД 400 мкг, 1 ингаляция 1 раз в день	ИГКС: флутиказонапропионат 44 мкг, 2 ингаляции 2 раза в день или по потребности; БДБА: САЛ 90 мкг, 2 ингаляции по потребности
Комплаенс (для ИГКС)	NA	91,62%	99,4%	85%	98,25%	96%
Дозы ИГКС в пересчете на беклометазон (мкг/день, M \pm SD)						
ИГКС/БДБА	162,8	110 \pm 150,3	179,8 \pm 256	30	203,75 \pm 100	77,14
ИГКС	-	458,1 \pm 103,3	795,2 \pm 81	170	491,25 \pm 15	342,86
Число пациентов/возраст (годы, M \pm SD)						
ИГКС/БДБА	45/34,8 \pm 19,9	122/36,8 \pm 13,1	110/2,26 \pm 0,79	74/10,4 \pm 2,8	23/31 \pm 12	NA/NA
БДБА	47/36,5 \pm 12,1	118/40,6 \pm 13,8	56/2,29 \pm 0,78	74/10,4 \pm 3,2	22/28 \pm 12	NA/NA
ИГКС	-/-	106/37,9 \pm 13,5	110/2,35 \pm 0,81	72/10,8 \pm 3,5	21/26 \pm 10	NA/NA
Всего	92/NA	346/NA	276/NA	220/NA	66/NA	300/3,325 \pm 1,1

БА – бронхиальная астма, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, БДБА – быстродействующие β -агонисты; ГФА – гидрофторалкановый пропеллент, БДП – беклометазона дипропионат, БУД – будесонид, САЛ – салбутамол, ФОР – формотерол

- **Рисунок 1.** Время до первого обострения, потребовавшего применения преднизолона, в различных группах (исследование TREXA)
- **Figure 1.** Time to first exacerbation defined as the requirement for prednisolone in various groups (TREXA study)

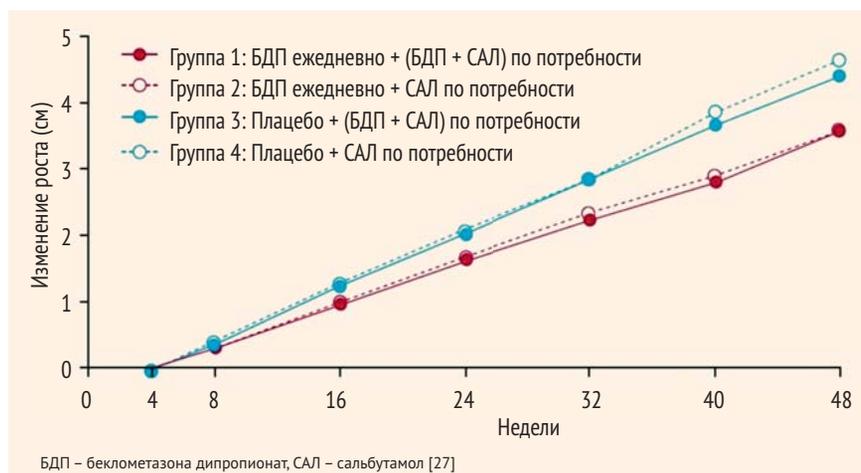


режимов позволило выявить некоторые закономерности. Так, в сравнении с БДБА по потребности применение ИГКС/БДБА по потребности достоверно снижало частоту обострений БА ($p = 0,001$) и время до первого обострения ($p = 0,002$). С другой стороны, в сравнении с ежедневным приемом ИГКС режим ИГКС/БДБА по потребности ассоциировался с несколько большим риском обострений БА ($p = 0,011$) и был сопоставим по времени до первого обострения ($p = 0,286$). При этом необходимо учитывать, что ежедневные дозы ИГКС при приеме по потребности были от 2 до 5 раз ниже, чем при использовании фиксированного режима. Похожие результаты были получены при оценке вторичных конечных точек, таких как число ночных пробуждений, динамика $ОФВ_1$: симптоматический прием ИГКС/БДБА имел преимущества перед таким же режимом приема только БДБА, но уступал регулярной терапии ИГКС. Авторы систематического обзора сделали вывод, что, учитывая потенциальный риск нежелательных эффектов и низкий комплаенс при длительной терапии, особенно в детской практике, симптоматическое применение ИГКС в комбинации с БДБА может стать альтернативой ежедневному приему у пациентов с легкой интермиттирующей и персистирующей БА. Однако для подтверждения эффективности такого режима необходимы дальнейшие контролируемые рандомизированные исследования (рис. 3, 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

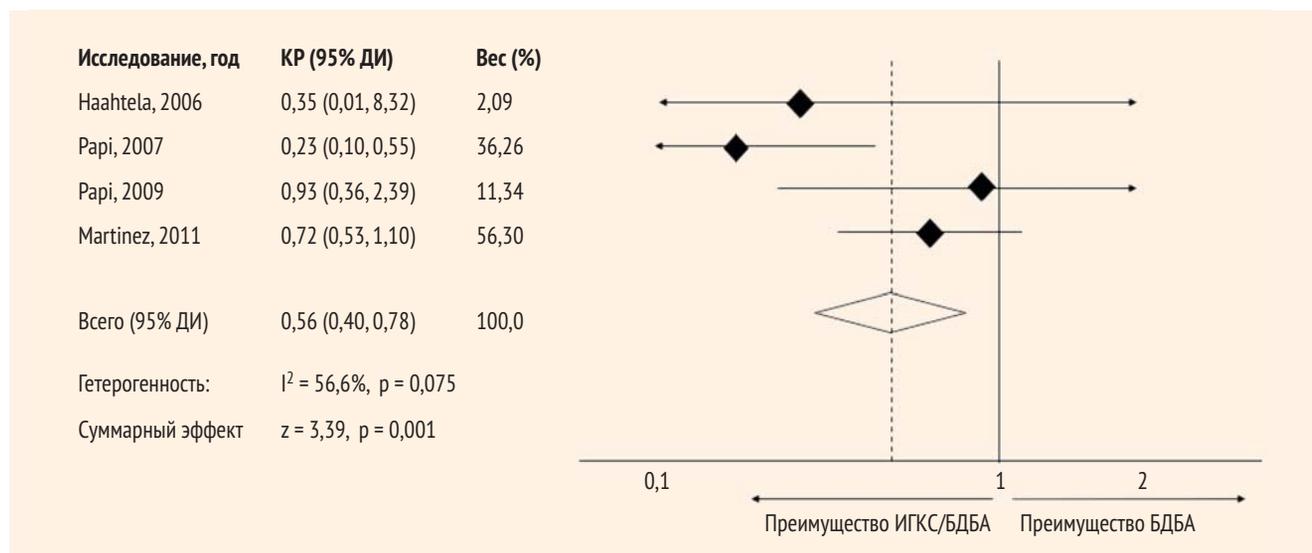
Одной из важных проблем терапии БА любой степени тяжести остается недостаточная приверженность врачебным рекомендациям, в первую очередь предписывающим длительный прием ингаляционных глюкокортикостероидов. Пациент не всегда осознает, что причиной ежедневных симптомов и периодических обострений заболевания является воспаление дыхательных путей. В вопросах несоблюдения режимов противовоспалительной терапии БА легкого течения занимает лидирующие позиции: пациент не испытывает постоянного давления клинических симптомов и полагает, что

- **Рисунок 2.** Изменение линейного роста пациентов в различных группах (исследование TREXA)
- **Figure 2.** Change in linear growth of patients in different groups (TREXA study)



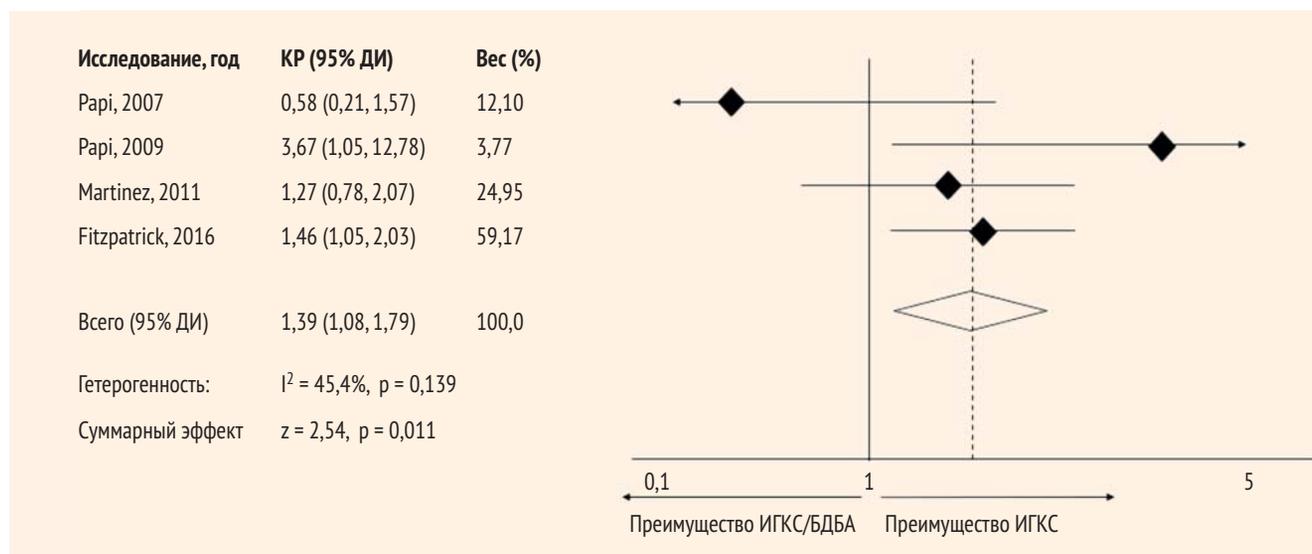
● **Рисунок 3.** Влияние различных режимов терапии БА легкого течения на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений. ИГКС/БДБА по потребности vs БДБА по потребности [22]

● **Figure 3.** Impact of various treatment regimens for mild asthma on the frequency of moderate to severe exacerbations. IGCS/as-needed SABA vs as-needed SABA [22]



● **Рисунок 4.** Влияние различных режимов терапии БА легкого течения на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений. ИГКС/БДБА по потребности vs ИГКС ежедневно [22]

● **Figure 4.** Impact of various treatment regimens for mild asthma on the frequency of moderate to severe exacerbations. IGCS/as-needed SABA vs daily iGCS [22]



ежедневное применение препаратов ему не только не полезно, но и вредно. Отсюда столь высокая частота обострений БА в этой когорте пациентов. Попытки экспертного сообщества решить эту дилемму привели к появлению перспективного режима противовоспалительной терапии: приему ИГКС в одном ингаляторе с бронхорасширяющим препаратом с быстрым началом действия (сальбутамолом или формотеролом) только при появлении симптомов. Клинические исследования показывают значимое снижение риска обострений БА и улучшение контроля при использовании такой тактики. Пациенты охотнее соглашаются на симптоматическое

применение ингаляционных препаратов, поскольку, с одной стороны, видят мгновенный эффект за счет бронходилатации и, с другой стороны, сокращают ежедневную дозу ингаляционных кортикостероидов. В существующих руководствах по ведению пациентов с БА интермиттирующий режим поддерживающей терапии нашел отражение только в рамках 3–5-й ступеней (режим MART). Потребуется дальнейшие исследования, чтобы появились убедительные данные, что пациенты с БА легкого течения могут эффективно и безопасно применять такой режим лечения.



Поступила/Received 22.04.2019

- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;(59):469-478.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;(5):691-706.
- Braido F., Brusselle G., Guastalla D., et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: the international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir Res*. 2016;(17):51.
- Dusser D., Montani D., Chanez P., et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;(62):591-604.
- Olaguibel J.M., Quirce S., Julia B., et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res*. 2012;(13):50.
- 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. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;(24):14009.
- GINA 2018. Режим доступа: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
- National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674907018234?via%3Dihub>.
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2014;69(Suppl 1):1–192.
- Chinese Medical Association of respiratory disease branch Asthma Study Group. [The Chinese guideline for asthma management and prevention]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2016;39(9):675–697. doi:<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.007>. Chinese.
- GEMA. 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(Suppl 1):1–59.
- Ichinose M., Sugiura H., Nagase H., Yamaguchi M., Inoue H., Sagara H., et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):163–89.
- Stempel D.A., Stoloff S.W., Carranza-Rosenzweig J.R., Stanford R.H., Ryskina K.L., Legorreta A.P. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med*. 2005;99(10):1263–7.
- Suissa S., Ernst P., Benayoun S., Baltzan M., Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med*. 2000;343(5):332–6.
- Cates C.J., Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(Issue 4). Art. No.: CD007313.
- Kew K.M., Karner C., Mindus S.M., Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Dec 16;(12):CD009019. doi: 10.1002/14651858.CD009019.pub2.
- Papi A., Corradi M., Pigeon-Francisco C. et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):23-31.
- Patel M., Pilcher J., Pritchard A. et al. SMART Study Group. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):32-42.
- Suissa S., Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;(107):937-944.
- Adams N.P., Bestall J.B., Malouf R. et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD002738.
- Barnes P.J. Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;(3):514-540.
- Wang G., Zhang X., Zhang H.P. et al. Corticosteroid plus β_2 -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2017;(18):205.
- Haahtela T., Tamminen K., Malmberg L.P., Zetterstrom O., Karjalainen J., Yla-Outinen H. et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur Respir J*. 2006;28(4):748–55.
- Papi A., Canonica G.W., Maestrelli P., Paggiaro P., Olivieri D., Pozzi E. et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040–52.
- Papi A., Nicolini G., Baraldi E., Boner A.L., Cutrera R., Rossi G.A. et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy*. 2009;64(10):1463–71.
- Martinez F.D., Chinchilli V.M., Morgan W.J., Boehmer S.J., Lemanske R.F., Mauger D.T. et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9766):650–7.
- Lazarinis N., Jorgensen L., Ekstrom T., Bjermer L., Dahlen B., Pullerits T. et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax*. 2014;69(2):130–6.
- Fitzpatrick A.M., Jackson D.J., Mauger D.T., Boehmer S.J., Phipatanakul W., Sheehan W.J. et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;(21):21.

Принципы составления программ медицинской реабилитации

В.Д. ОСТАПИШИН^{1,2}, В.А. КАРГАЕВ²

¹ Научно-исследовательский центр курортологии и реабилитации – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Северокавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»: 354000, Россия, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Несебрская, д. 22

² Санаторий «Авангард» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации: 354054, Россия, Краснодарский край, г. Сочи, Курортный проспект, д. 83

Информация об авторах:

Остапшин Владимир Данилович – заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки Кубани, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра курортологии и реабилитации – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Северокавказский федеральный

научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», руководитель медицинской службы санатория «Авангард» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: +7 (862) 225-73-56;

e-mail: avangard-booking@mail.ru
Каргаев Владимир Алексеевич – главный врач санатория «Авангард» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: +7 (862) 225-73-56

РЕЗЮМЕ

Принципы, которые мы применяем для управления функциональным состоянием организма, использует и сам организм для самоуправления. В основе самоуправления организма лежит периодическая закономерность развития реакций и состояний ареактивности, принцип дискретности и т.д. Необходимо подчеркнуть: мы достигаем эффекта именно потому, что используем закономерности, свойственные самому организму, а не идем против них. Мы хотим подчеркнуть роль «резонансной» энергии, получаемой организмом из внешней среды, по-видимому, в соответствии с естественными частотами организма и его подсистем при разных адаптационных реакциях и состояниях ареактивности. Свойство организма выбирать резонансным путем в качестве управляющего малый по абсолютной величине фактор дает возможность самоподдерживать состояние, т.е. лежит в основе самоуправления. Это также позволяет целенаправленно поддерживать благоприятное состояние с помощью соответствующих воздействий как колебательной, так и неколебательной природы.

Ключевые слова: программы медицинской реабилитации, самоуправление организма, функциональные блоки, лечебное питание, адаптивные реакции, механизмы саморегулирования

Для цитирования: Остапшин В.Д., Каргаев В.А. Принципы составления программ медицинской реабилитации. *Медицинский совет.* 2019;12:78-81. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-78-81>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Principles of medical rehabilitation programs design

Vladimir D. OSTAPISHIN^{1,2}, Vladimir A. KARGAEV²

¹ Research Center for Health Resort and Rehabilitation - a branch of Federal State Budgetary Institution «North Caucasus Federal Research and Clinical Center of Federal Medical-Biological Agency»: 354000, Russia, Krasnodar Krai, Sochi, Nesebrskaya St., 22

² Avangard Sanatorium - a branch of Federal State Budgetary Institution «Children's Medical Center» of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation: 354054, Russia, Krasnodar Krai, Sochi, Kurodtny Prospect, 83

Author credentials:

Ostapshin Vladimir Danilovich – Honoured Doctor of the Russian Federation, Honoured Scientist of Kuban, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Center for Balneology and Rehabilitation - a branch of Federal State Budgetary Institution «North Caucasus Federal Scientific and

Clinical Center of Federal Medical-Biological Agency», Head of Medical Service, Avangard Sanatorium - a branch of Federal State Budgetary Institution «Children's Medical Center» of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation; Tel.: +7(862) 225-73-56; e-mail: avangard-booking@mail.ru

Kargaev Vladimir Alekseevich – Chief Physician, Avangard Sanatorium - a branch of Federal State Budgetary Institution «Children's Medical Center» of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation; Tel.: +7(862) 225-73-56

ABSTRACT

The principles that we apply to control the functional state of the body are used by the body itself for self-regulation. As we know, at the core of the self-management of the body is a periodic regularity of development of reactions and states of non-responsiveness, the principle of discreteness, etc. It should be highlighted that we achieve the effect precisely because we use the regularities that are inherent to the body itself, and do not act against them. We would like to emphasize the role of the «resonant» energy the body receives from the external environment apparently in accordance with the natural frequencies of the body and its subsystems in

various adaptive reactions and states of reactivity. The ability of the body to choose a factor of very small magnitude in a resonant way as a controlling factor makes it possible to self-maintain the state, i.e. is at the core of self-regulation. It also makes it possible to maintain a favourable state in a targeted manner using appropriate efforts of both vibrational and non-vibrational nature.

Keywords: medical rehabilitation programs, body self-management, functional blocks, therapeutic nutrition, adaptive reactions, self-regulation mechanisms

For citing: Ostapishin V.D., Kargaev V.A. Principles of medical rehabilitation programs design. *Meditsinsky Sovet*. 2019;12:78-81. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-78-81>.

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

Составление программ медицинской реабилитации (МР) происходит на основе теории функциональных блоков [1, 2]. Программы МР включают следующие функциональные блоки: диетологический, диагностический, опорно-двигательную активность, психолого-психофизиологическую оценку эффективности, прогноз [2–6]. Рассмотрим один из них.

ПРИНЦИПЫ ДИЕТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ

Лечебное питание должно способствовать направленному воздействию на обмен веществ и предотвращению обострения заболевания [7]. В частности, при гипертонической болезни предпочтение отдают диетам со значительным ограничением употребления поваренной соли, способствующим снижению артериального давления (АД). При ишемической болезни сердца (ИБС), протекающей на фоне атеросклероза и повышенного уровня холестерина в крови, из диеты исключают продукты, богатые животными жирами и холестерином.

Важное значение имеет режим питания, связанный с биоритмологическими и физическими аспектами работы организма, при котором время приема пищи и ее количество способствуют уменьшению действия вредных факторов [2, 7], особенно при сочетании заболеваний сердечно-сосудистой системы с ожирением и сахарным диабетом. Необходимо применение полноценного рациона питания, содержащего продукты животного и растительного происхождения.

Индивидуализированное лечебное питание должно быть направлено на лечение конкретного больного, а не заболевания. В связи с этим существующие 15 лечебных диет, разработанных профессором М.И. Певзнером, должны служить только базисным ориентиром в лечебном питании и учитывать современные достижения в этой области.

В лечебном питании обязательно следует учитывать калорийность и основной химический состав основных продуктов и блюд. Необходимо помнить о том, что при кулинарной обработке продуктов возможно разрушение составляющих компонентов. При наличии диетического питания следует учитывать основное и сопутствующее заболевание [2–6]. В лечебном питании применяют современные достижения функционального питания с учетом микрофлоры кишечника и взаимодействия пищевых продуктов и микрофлоры.

Особое значение диетическое питание имеет для профилактики основных факторов риска формирования ИБС (ожирение, гиперхолестеринемия). В частности, в мировой практике значительное применение находят рекомендации Американской ассоциации сердца и Национальной программы по изучению холестерина. Выпущенные в 90-е годы XX в. Американской ассоциацией сердца рекомендации по лечению гиперлипидемий предусматривают дифференцированный подход к питанию в зависимости от степени тяжести гиперхолестеринемии.

При легкой степени тяжести рекомендуют следующие диетические рекомендации (табл.):

- уменьшить потребление жира на 30% от общей калорийности, соотношение между насыщенными, моно- и полиненасыщенными жирными кислотами должно составлять 1:1:1;
- содержание холестерина в пище не должно превышать 300 мг в день;
- уменьшить потребление мяса до 200 г в день;
- рыбу и домашнюю птицу следует предпочитать другим видам мяса, курятину или индюшатину употреблять без кожи;
- на этой стадии допускается употребление лососевых и других видов рыбы, а также использование в еде постной телятины, говядины, свинины и молодой баранины;
- следует ограничить потребление яиц до двух в неделю, включая и те, которые используются при приготовлении пищи (белок можно не ограничивать), употреблять молоко с содержанием жира не более 1%, йогурт, сыр и творог с пониженным содержанием жира;
- необходимо исключить твердые жиры, плавленые сыры, кокосовое и пальмовое масла, шоколад;
- следует использовать только растительные масла или мягкие маргарины;
- допускается хлеб, злаки, картофель, рис и сдобное тесто, приготовленные без яичных желтков;
- необходимо избегать употребления цельномолочных продуктов, мяса с жировыми прослойками, икры, потрохов, кондитерских изделий, при приготовлении которых используются твердые жиры и желтки.

При умеренной, средней и тяжелой формах гиперхолестеринемии используют следующие диетологические рекомендации:

- уменьшить потребление жира до 25% от общей калорийности, соотношение между насыщенными, мо-

но- и полиненасыщенными жирными кислотами должно составлять 1:1:1;

- содержание холестерина в пище не должно превышать 200 мг в день;
- уменьшить потребление мяса до 70 г в день (лучше ограничить его потребление, заменив его рыбой или мясом птицы);
- употреблять только курятину или индюшатину без кожи и только постное мясо;
- исключить яичный желток, а белок и его заменители можно не ограничивать;
- употреблять молоко с содержанием жира до 0,5%, сыр и творог с пониженным содержанием жира;
- исключить твердые жиры, такие как сливочное масло, плавленные сыры, животные жиры, кокосовое и пальмовое масла, шоколад. Использовать только растительные масла, оливковое масло или мягкие маргарины;
- можно употреблять все фрукты и овощи, кроме кокосовых орехов, оливок, авокадо;
- допускаются хлеб, злаки, картофель, рис, сдобное тесто и др., приготовленные без яичных желтков;
- необходимо ограничить крахмалистую пищу для предотвращения увеличения массы тела.

● **Таблица.** Особенности диетотерапии при гиперхолестеринемии

● **Table.** Features of diet therapy for hypercholesterolemia

Компонент питания	Первый этап	Второй этап
Общий жир	Менее 30%	Менее 25%
Жирные кислоты	Менее 10%	Менее 7%
насыщенные	Менее 10%	Менее 7%
полиненасыщенные	До 10%	До 10%
мононенасыщенные	10–15%	10–15%
Углеводы	50–60%	50–60%
Белок	10–20%	10–20%
Холестерин	Менее 300 мг в день	Менее 200 мг в день

С помощью этапного питания удастся снизить концентрацию сывороточного холестерина на 0,5–1,5 ммоль/л. Обычно это происходит в течение 3 мес., но даже при отсутствии положительного эффекта следует придерживаться диеты не менее 6 мес., после чего следует ставить вопрос о медикаментозной коррекции (кроме пациентов, имеющих семейную гиперхолестеринемии).

Отдельного внимания заслуживают рекомендации НИИ питания РАМН по питанию больных с заболеванием сердечно-сосудистой системы с вегетарианской направленностью. Важной составной частью диет служат микроэлементы. Калий способствует выведению избыточной жидкости из организма и улучшению метаболизма сердечной мышцы. Магний оказывает сосудорасширяющее и мочегонное действие; основной источ-

ник поступления в организм – растительные продукты. Йод оказывает метаболическое действие, участвуя в промежуточных фазах накопления энергии в миокарде; в больших количествах содержится в продуктах моря. Витамины группы С участвуют в синтезе и элиминации холестерина, препятствуют отложению холестерина в сосудистой стенке. Витамин А, особенно бета-каротин, участвует в снижении синтеза холестерина и отложении его в печени.

Диета с вегетарианской направленностью не исключает продукты животного происхождения, но сводит их к разумному минимуму. Разрешается мясо нежирных сортов, творог и молоко пониженной жирности, морская рыба, морепродукты. В последние годы широкое распространение получили диеты с вегетарианской направленностью, рекомендованные М.М. Гурвичем. В то же время известно, что холестерин синтезируется в органах и лишь 1/5 поступает извне с продуктами животного происхождения. В связи с этим не следует абсолютизировать роль холестерина, поступающего с пищей. С указанных позиций рекомендация некоторых диетологов употреблять в течение недели не более 2–3 яиц нуждается в существенном уточнении. Яйца, употребляемые в пищу, содержат много лецитина, который препятствует отложению холестерина в стенках сосудов. В среднем холестерин в яичном желтке 1,5–2%, а лецитин – около 10%. Выраженное преобладание в желтке лецитина позволяет ослабить запрет на включение яиц в рацион питания при атеросклерозе (АС). При АС в меню пожилых людей можно включить одно яйцо ежедневно в виде омлета или в составе рецептуры того или иного блюда. В диетическом питании отдается предпочтение яйцам всмятку или белковым омлетам. Несколько слов о сливочном масле. Обычно диетологи рекомендуют включать в рацион питания при атеросклерозе не более 15 г масла. Однако с учетом того, что в настоящее время в продаже представлены сорта сливочного масла с повышенным содержанием влаги, можно разрешить включение в рацион до 20 г сливочного масла. Часть животных жиров полезно заменять растительными, содержащими ненасыщенные жирные кислоты, что способствует снижению уровня холестерина в крови. Растительные масла (подсолнечное, кукурузное, оливковое, хлопковое) наиболее полезно использовать не для жарки, а для заправки салатов, винегретов, других овощных блюд. Следует иметь в виду, что если специальные антисклеротические диеты типа диетического стола №10 применяют в условиях стационаров и санаториев в течение ограниченного срока, то диету с вегетарианской направленностью с пользой для здоровья можно соблюдать многие месяцы или даже годы. Многие диетологи предлагают эту диету называть диетой доктора Гурвича, так как впервые в России она была предложена этим автором в 80-е годы XX века для лечения больных атеросклерозом и гипертонической болезнью.

Мы считаем, что построение программ медицинской реабилитации должно проводиться в соответствии с принципами медицинской реабилитации:

■ принцип периодичности: наличие периодической закономерности развития адаптационных реакций и возможность их коррекции с помощью новых медицинских технологий;

■ принцип экспоненциальной «логарифмической зависимости реакции от дозы»;

■ принцип дискретности: переход из одной реакции в другую происходит дискретно, скачкообразно, как переход в другое качество. При изменении реакции качественно меняется весь комплекс соотношения в организме, свойственно той или иной реакции. Поэтому, целенаправленно изменяя тип реакции, мы можем также целенаправленно изменять функциональное состояние. На принципе дискретности основана сама возможность смены реакций;

■ принцип «новизны»: в ответ на новизну как по количеству, так и по качеству в мозгу развивается возбуждение, адекватное степени новизны: на умеренную новизну

отмечается преобладание умеренного возбуждения, что характерно для реакции активации и приводит к ее формированию в организме с присущими этой реакции комплексными изменениями;

■ принцип приоритетности слабых раздражителей, свойственный организму как сложной самоорганизующейся системе;

■ колебательная природа живых объектов как фундаментальное свойство организма;

■ принципы синхронизации работы подсистем организма и резонансного механизма развития реакций и активности;

■ свойство организма поддерживать хорошее состояние вытекает из принципа резонансного механизма развития реакций и вообще свойств организма как сложной колебательной системы, подчиняющейся космическим законам.



Поступила/Received 29.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1705n «On the procedure for organizing medical rehabilitation» of December 29, 2012.] (In Russ).
2. Кайсинова А.С. Система медицинских технологий санаторно-курортной реабилитации больных с эрозивно-язвенными эзофагогастроуденальными заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пятигорск, 2013. 45 с. [Kaisinova A.S. System of medical technologies for sanatorium-resort rehabilitation of patients with erosive-ulcerative esophagogastrroduodenal diseases: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. Pyatigorsk, 2013. 45 p.] (In Russ).
3. Уйба В.В., Казаков В.Ф., Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Колбахова С.Н., Глухов А.Н. Перспективы технологий медицинской реабилитации на санаторно-курортном этапе. *Курортная медицина*. 2017;4:4-9. [Uiba V.V., Kazakov V.F., Efimenko N.V., Kaisinova A.S., Kolbakhova S.N., Glukhov A.N. Prospects for medical rehabilitation technologies at the sanatorium stage. *Kurortnaya Meditsina*. 2017;4:4-9.] (In Russ).
4. Глухов А.Н., Ефименко Н.В., Кайсинова А.С. Актуальные вопросы медицинской реабилитации на курорте. *Курортная медицина*. 2017;2:6-16. [Glukhov A.N., Efimenko N.V., Kaisinova A.S. Topical issues of medical rehabilitation at the resort. *Kurortnaya Meditsina*. 2017;2:6-16.] (In Russ).
5. Кизеев М.В., Володеева Е.А., Нежжина Н.Н., Антипина С.Б., Кулигин О.В. Дистанционно-контролируемая реабилитация в Ивановской области: организация и результаты. *Курортная медицина*. 2017;4:78-82. [Kizeev M.V., Volodeeva E.A., Nezhkina N.N., Antipina S.B., Kuligin O.V. Remote-controlled rehabilitation in Ivanovo region: organization and results. *Kurortnaya Meditsina*. 2017;4:78-82.] (In Russ).
6. Лядов К.В., Преображенский В.Н., Остапшин В.Д. Реабилитация кардиологических больных. М., 2002. 320 с. [Lyadov K.V., Preobrazhensky V.N., Ostapishin V.D. Rehabilitation of cardiac patients. М., 2002. 320 p.] (In Russ).
7. Блинкова Л.Н., Кошель В.И. Оптимизация питания в комплексе лечебных мероприятий на этапах восстановительного лечения людей пожилого и старческого возраста. *Курортная медицина*. 2015;2:197-199. [Blinkova L.N., Koshel V.I. Optimization of nutrition as part of therapeutic measures at the rehabilitation treatment stages in the elderly and senile age. *Kurortnaya Meditsina*. 2015;2:197-199.] (In Russ).

НАЖБП и сердечно-сосудистые риски:

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Р.Г. МЯЗИН

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 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

Рассмотрена взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Главными механизмами повышения сердечно-сосудистых рисков, индуцированных НАЖБП, являются инсулинорезистентность, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и воспаление. Дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, часто присутствующие у больных с НАЖБП, также способствуют повышению сердечно-сосудистых рисков. Показано, что при прогрессировании НАЖБП, риск развития ССЗ увеличивается. Смертность больных НАЖБП обусловлена преимущественно развитием осложнений ССЗ. Таким образом, НАЖБП следует рассматривать как независимый фактор риска ССЗ. Лечение НАЖБП включает в себя модификацию образа жизни (диетотерапию, физическую активность), а также применение лекарственных средств из разных групп: омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, статинов, S-аденозилметионина, эссенциальных фосфолипидов, урсодезоксихолевой кислоты, метадоксина, глицирризиновой кислоты, витамина E, препаратов растительного происхождения. В частности, оправданно использование фосфолипидов, обладающих высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при его использовании, в том числе при сочетании НАЖБП и ССЗ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, лечение, фосфолипиды

Для цитирования: Мязин Р.Г. НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии. *Медицинский совет.* 2019;12:82-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-82-86>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Nafld and cardiovascular risks:

CLINIC, DIAGNOSTIC, FEATURES OF THERAPY

Roman G. MYAZIN

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

Author information:

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; +7 (8442) 98-92-95; e-mail: naclo@mail.ru

ABSTRACT

The relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular diseases (CVD) is considered. The main mechanisms for increasing the cardiovascular risks induced by NAFLD are insulin resistance, oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation. Dyslipidemia, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, often present in patients with NAFLD, also contribute to an increase in cardiovascular risks. It is shown that with the progression of NAFLD, the risk of developing CVDs increases. Mortality of patients with NAFLD is mainly due to the development of CVD complications. Thus, NAFLD should be considered as an independent risk factor for CVD.

Treatment of NAFLD includes lifestyle modification (diet therapy, physical activity), as well as the use of drugs from different groups: omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, S-adenosylmethionine, essential phospholipids, ursodeoxycholic acid, metadoxine, glycyrrhizic acid, vitamin E, herbal drugs. In particular, the use of phospholipides, which has a high safety profile and is well tolerated when used, including with a combination of NAFLD and CVD, is justified.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, treatment, phospholipids

For citing: Myazin R.G. NAFLD and cardiovascular risks: clinic, diagnostic, features of therapy. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:82-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-82-86>.

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

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самостоятельной нозологической единицей, включающей в себя жировую дистрофию (стеатоз), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП) [1, 2]. Заболеваемость НАЖБП взрослого населения варьирует от 17% до 46% в разных странах мира [3, 4]. В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечен рост НАЖБП, который выявляется у 37,3% взрослого населения, и сегодня это заболевание стало самым распространенным заболеванием печени [2, 5].

НАЖБП является сложным многофакторным процессом. В основе ее патогенеза лежит накопление в гепатоцитах избыточного количества производных холестерина, что, в свою очередь, вызывает повреждение митохондрий продуктами окисления жирных кислот, рост синтеза эндогенных жирных кислот и замедление утилизации их из печени [2]. В развитии НАЖБП важную роль играет активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и параллельно депрессия антиоксидантных ферментов печени (АОЗ) [6, 7]. Оксидативный стресс при переходе НАЖБП в стадию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) запускает механизм повреждения мембран печеночных клеток и продукцию профиброгенных цитокинов [8, 9].

Сегодня доказанными факторами риска прогрессирования НАЖБП являются возраст старше 50 лет, метаболический синдром (МС), дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа (СД 2), повышенный уровень ферритина и мононуклеотидный полиморфизм гена PNPLA3 [10, 11]. Ранее было принято считать, что НАЖБП сочетается с ожирением, однако в большинстве случаев степень жирового гепатоза со степенью ожирения не коррелирует [5, 12].

НАЖБП оказывает влияние на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 10]. Эпидемиологическими исследованиями последних лет показано, что наличие у пациента НАЖБП повышает риск развития ССЗ, являясь не просто маркером сердечно-сосудистой патологии, но и фактором ее патогенеза [10–12]. Крупными клиническими исследованиями доказано, что НАЖБП связана с высокой распространенностью ССЗ независимо от их факторов риска [13, 14]. В частности, развитие артериальной гипертензии (АГ) напрямую связано с повышением массы тела, при этом более значимым является прирост содержания висцеральной жировой ткани, которое также сопряжено с рядом других метаболических факторов риска ССЗ [5, 10].

По данным метаанализа, риск развития ССЗ у больных с диагностированной НАЖБП был в два раза выше по сравнению с группой контроля [15]. Результаты масштабного КИ, проведенного в США, и включавшего более 19 000 человек, показали, что женщины с НАЖБП подвергаются такому же риску сердечно-сосудистых событий, как и мужчины. Среди женщин контрольной группы (без НАЖБП) был отмечен на 23% меньший риск развития ССЗ, чем среди мужчин [16].

«Продвинутые» стадии фиброза при НАЖБП ассоциированы с повышением на 69% общей смертности, в основном за счет смертности от ССЗ [16, 17], которые представляют собой серьезную угрозу для пациентов с НАЖБП [18–20]. При оценке гистологических данных в диагностике НАЖБП общая смертность, смертность от ССЗ и заболевания печени

у пациентов с НАЖБП значительно превышали показатели контрольной группы. Очень часто причиной смерти пациентов выступали ССЗ, при этом риск смерти повышался у пациентов с НАСГ, а не с обычным стеатозом [21]. Независимым предиктором развития ССЗ у больных с НАЖБП является повышение уровня печеночных проб [22, 23]. Выявлена связь между НАЖБП и маркерами течения атеросклероза, такими как нарушение вазодилатации и повышение кальцификации коронарных артерий, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [24].

Установлена взаимосвязь между НАЖБП и ранним атеросклерозом в рамках синдрома инсулинорезистентности [25]. Частота ИР в группе практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 55 лет с нормальной массой тела, но с НАЖБП, была в два раза выше, чем без НАЖБП. У этих лиц также часто отмечались атерогенная дислипидемия и гипертриглицеридемия [26]. В печени при НАЖБП нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и триглицеридов, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обмена, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [27].

Клинически пациенты с НАЖБП нередко предъявляют жалобы на тянущие боли в правом подреберье.

В диагностике ССЗ важная роль отведена понятию «гепатокардиальный континуум». Гепатокардиальные события прогрессируют вплоть до развития реакций воспаления, апоптоза и фиброза. Все это влияет на усугубление как печеночной патологии в виде НАСГ с прогрессированием в цирроз, сопровождаясь атеросклеротическими и дисметаболическими процессами [28]. Отмечено, что НАЖБП увеличивает риск каротидного атеросклероза в 1,85 раза [29].

Выявлено, что у пациентов с НАЖБП запускается механизм эндотелиальной дисфункции в виде снижения эндотелиальной вазодилатации сосудов [30]. У 10,9% пациентов с НАЖБП, имевших ишемическую болезнь сердца, при коронарной ангиографии было выявлено значительное снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников, участвующих в ангиогенезе, эндотелиальная дисфункция и повышение системного воспаления [31].

Сегодня доказана связь НАЖБП с изменением метаболизма левого желудочка в виде нарушений его систолической и диастолической функций, что повышает риск фибрилляции предсердий [32–35]. Утолщение эпикардального жира при НАЖБП увеличивает выброс провоспалительных и проатерогенных цитокинов, что также повышает риск развития ССЗ [36].

Таким образом, как НАЖБП влияет на развитие ССЗ, так и ССЗ влияют на течение НАЖБП. Изменения периферического кровообращения, связанные с повышением активности симпатoadrenalовой системы и общего периферического сопротивления при артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротическим поражением сосудов и венозным застоем при возникновении и нарастании признаков хронической правожелудочковой сердечной недостаточности, приводят к повреждению гепатоцитов, что отражается на функциональном состоянии гепатобилиарной системы. Следовательно, при наличии НАЖБП необходимо выявлять ССЗ и наоборот [27, 28].

Тесная взаимосвязь НАЖБП и ССЗ требует комплексного подхода к лечению таких пациентов, поскольку осложнения ССЗ зачастую определяют прогноз больных НАЖБП. В связи с этим необходимо проводить раннюю оценку факторов риска ССЗ у пациентов с НАЖБП и их предупреждение [37, 38].

Основой немедикаментозного лечения НАЖБП является изменение образа жизни больных («lifestyle modification»), включающий гипокалорийную диету (15–20 ккал/кг в сутки), а также дозированные аэробные физические нагрузки (плавание, спортивная ходьба, бег).

Поскольку фосфолипиды являются составной частью нейротрансмиттеров, клеточных и митохондриальных мембран, в суточном рационе необходимо достаточное содержание фосфолипидов в виде лецитина и холина – до 5 г [39]. Фосфолипидами богаты такие продукты, как нерафинированное оливковое масло, куриное мясо, рыбий жир. При выявлении у пациентов гиперхолестеринемии потребление ими яичного желтка и субпродуктов, также богатых фосфолипидами, ограничивают [40]. Увеличенное потребление овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов корректирует метаболические нарушения при НАЖБП. Клетчатка оказывает желчегонный эффект и благоприятное действие на микрофлору кишечника [41].

При повышении умеренной физической активности до 40 мин. в день и более вместе со снижением массы тела на 5% и более достоверно снижаются маркеры ИР (уровень глюкозы, инсулина в сыворотке крови, индекс НОМА) и маркеры ССР (фактор некроза опухоли α) [42].

При использовании медикаментозной терапии оправданно применение лекарственных препаратов, которые способствуют разрешению стеатогепатита, а также оказывают влияние на факторы риска ССЗ [5, 10]. Медикаментозное лечение НАЖБП включает лекарственные средства разных групп: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, S-аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевую кислоту, метадоксин, глицирризиновую кислоту, витамин E, препараты растительного происхождения.

Течение стеатоза и стеатогепатита является мультимодальным процессом, поэтому в настоящий момент исследуется несколько перспективных схем лечения, таких как терапия тиазолидиндионом (ТЗД), применение римоабанта, у которого предполагаются плейотропные эффекты в лечении НАЖБП. Рассматривается возможность лечения пиоглитазоном пациентов, у которых НАСГ подтвержден данными биопсии печени. Изучаются свойства нового потенциально высокоэффективного препарата GFT505 – двойного агониста рецепторов PPAR α и δ [6, 8].

Важная роль в лечении НАЖБП с сердечно-сосудистыми рисками отводится дислипидемии. Доказано, что статины при соблюдении режима дозирования безопасны для пациентов с НАЖБП [43]. Более того, их противовоспалительный эффект положительно отражается на состоянии печени [44]. При наличии АГ, и/или нарушенной толерантности к углеводам, и/или СД 2-го типа, и/или ожирения назначаются профильные препараты. Тем не менее во всех терапевтических комбинациях функциональное состояние печени требует особого внимания с учетом ее метаболических и структурных (мембранных) нарушений.

В частности, у пациентов с НАЖБП актуально применение фосфолипидных препаратов. Хорошо известно, что эссенциальные фосфолипиды оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие, восстанавливают целостность клеточных мембран, уменьшают выраженность стеатоза печени и снижают уровень сывороточных трансаминаз [9, 41]. Применение эссенциальных фосфолипидов при НАЖБП обоснованно патогенезом заболевания. Доказано, что содержание фосфатидилхолина в печени при НАЖБП снижено, особенно на стадии стеатогепатита [8, 45].

Клинический пример: эффекты фосфолипидов были изучены нами в наблюдательном исследовании за пациентами с НАЖБП. Пациенты получали фосфолипиды в капсулах по 300 мг (по 2 капсулы 3 раза в день во время приема пищи) ежедневно в течение трех месяцев. После окончания приема препарата у пациентов с НАЖБП было отмечено достоверное снижение уровня трансаминаз. Положительные эффекты фосфолипидов у больных НАЖБП были подтверждены также положительной динамикой печеночно-специфических ферментов. После окончания курсового лечения фосфолипидами было отмечено достоверное снижение активности маркеров перекисного окисления липидов, а также повышение уровня ферментов антиоксидантной защиты.

Материалы и методы: проведено лечение 30 пациентов с НАЖБП на стадии НАСГ. Длительность заболевания составляла $5,6 \pm 0,7$ лет. Пациенты получали лечение фосфолипидами (капсулы по 300 мг) по 2 капсулы 3 раза в день внутрь во время еды ежедневно в течение трех месяцев.

До и после курса лечения в сыворотке крови больных исследовались показатели ПОЛ – малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК), ферменты АОЗ – каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП). Оценивались показатели цитолиза в виде печеночно-специфических ферментов – сывороточной урочаниназы (СУ) и сывороточной гистидазы (СГ) вместе с трансаминазами – аланинаминотрансферазой (АЛТ) и аспартатаминотрансферазой (АСТ), а также показатель холестаза – общий билирубин. Оценивались профильные маркеры НАЖБП – щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Кроме того, оценивалась динамика уровня общего холестерина крови.

Лабораторные исследования осуществлялись на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (показатели ПОЛ, АОЗ, печеночно-специфические ферменты) и в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1» (трансаминазы, билирубин, ЩФ, ГГТП, общий холестерин).

Результаты: до начала терапии, исходно практически у всех пациентов наблюдалось возрастание показателей ПОЛ – МДА и ДК. Рост уровня ПОЛ не сопровождался компенсаторным подъемом активности ферментов АОЗ – Кат и ГП, уровень СОД был снижен, что в сумме не позволяло инaktivировать токсические гидроперекиси липидов.

До терапии у пациентов присутствовал синдром цитолиза. Не выявляющиеся у здоровых лиц печеночно-специфические ферменты СУ и СГ возрастали. Активность трансаминаз АЛТ и АСТ также превышала верхнюю границу нормы для этих ферментов.

Общий билирубин исходно был повышен, то есть присутствовал синдром холестаза.

Активность профильных маркеров НАЖБП и НАСГ – ЩФ и ГТПП до лечения была повышенной.

Уровень общего холестерина сыворотки крови у пациентов до начала лечения также превышал норму.

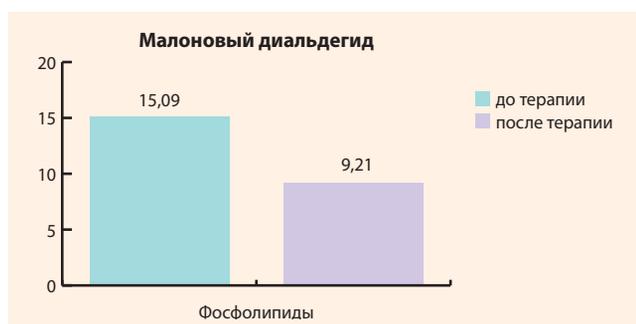
Во время лечения больные не получали терапию другими гепатопротекторами и статинами. По окончании лечения у всех пациентов вновь исследовался комплекс лабораторных данных.

ВЫВОДЫ

Выявлено, что на фоне применения фосфолипидов отмечено достоверное снижение показателей ПОЛ: мало-

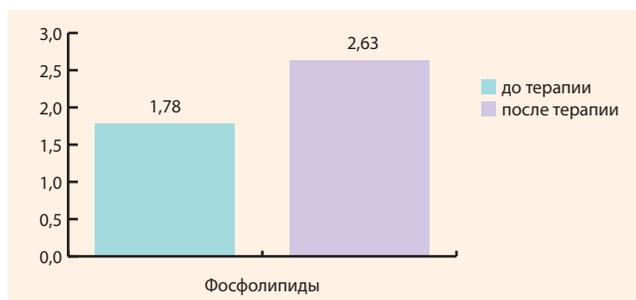
● **Рисунок 1.** Оценка уровня активности маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ): малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

● **Figure 1.** Evaluation of the activity level of lipid peroxidation marker: malonic dialdehyde (MDA, $\mu\text{mol/l}$) on the background of the use of phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)



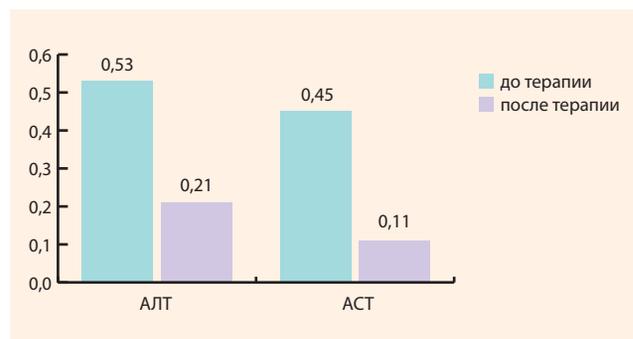
● **Рисунок 2.** Оценка уровня активности маркера антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы (СОД, у.е./мл) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

● **Figure 2.** Evaluation of the activity level of antioxidant protection (AOP) marker: superoxide dismutase (SOD, cu / ml) on the background of the use of phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)



● **Рисунок 3.** Оценка уровней активности маркеров цитолиза: аланинаминотрансферазы (АЛТ, мккат/ед) и аспартатаминотрансферазы (АСТ, мккат/ед) на фоне применения фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

● **Figure 3.** Evaluation of cytolysis marker activity levels: alanine aminotransferase (ALT, $\mu\text{kat/U}$) and aspartate aminotransferase (AST, $\mu\text{kat/U}$) on the background of the use of phospholipids in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)



нового диальдегида - на 39,0% ($p < 0,05$) (рис. 1) и диеновых конъюгатов - на 38,0% ($p < 0,05$).

Наряду со снижением показателей ПОЛ, на фоне лечения фосфолипидами отмечено достоверное возрастание ферментов АОЗ: Кат на 19,4% ($p < 0,05$), СОД - на 48,0% ($p < 0,05$) (рис. 2), ГП - на 48,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, фосфолипиды оказывают выраженное влияние на торможение процессов ПОЛ и активацию ферментов АОЗ, предупреждая прогрессирования НАЖБП.

При оценке маркеров цитолиза отмечено, что на фоне применения фосфолипидов уровень сывороточной урокиназы уменьшался на 84,3% ($p < 0,05$), сывороточной гистидазы - на 82,2% ($p < 0,05$), АЛТ - на 59,6% ($p < 0,05$), АСТ - на 75,4% ($p < 0,05$).

Уменьшение холестаза на фоне применения фосфолипидов подтверждалось достоверным снижением уровня общего билирубина на 32,8% ($p < 0,05$), уровня ЩФ - на 10,1%, уровня ГТПП - на 12,4% от исходных значений до лечения ($p < 0,05$). Уровень общего холестерина сыворотки крови у пациентов после курса терапии фосфолипидами достоверно снижался на 6,5% ($p > 0,05$).

Побочных эффектов в процессе лечения фосфолипидами у пациентов не было выявлено, тянущие боли в правом подреберье после окончания лечения их не беспокоили.

Таким образом, взаимодействие метаболических факторов, окислительного стресса, липолиза в жировой ткани, инсулинорезистентности и воспаления является основой связи неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых событий. Риск развития атеросклероза, ССЗ и общей смертности у пациентов с НАЖБП достоверно выше. Медикаментозная терапия оказывает положительный эффект как на течение НАСГ, так и на сердечно-сосудистую патологию, улучшая прогноз у пациентов с НАЖБП.



Поступила/Received 29.12.2018

- Chalasan N, Younossi Z, Lavine J.E., et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7): 592–1609.
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. Под ред. акад. РАН, проф. В.Т.Ивашкина. РОПИП. М., 2015. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Guidelines. Under the editorship of Acad. of RAS, Prof. V.T. Ivashkina. Russian Association for the Study of the Liver. M., 2015.] (In Russ).
- Ratziu V., Goodman Z., Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*. 2015;62(1 Suppl):S65–75.
- Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263–73.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;6:31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of DIREG 2 study. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2015;6:31–41.] (In Russ).
- Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. *Медицинский Совет*. 2014;13:18–20. [Myazin R.G. Non-alcoholic fatty liver disease: new treatment options. *Meditsinsky Sovet*. 2014;13:18–20.] (In Russ).
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Тыщенко И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;2(58):8–14. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A., Tyshchenko I.A. Non-alcoholic fatty liver disease as a multisystem disease. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2016;2(58):8–14.] (In Russ).
- Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Учебно-методическое пособие. М.: Медиа Медика, 2014. [Polunina T.E. Non-alcoholic fatty liver disease. Algorithm for diagnosis and management. Guidance manual. M.: Media Medica, 2014.] (In Russ).
- Мязин Р.Г. Современные аспекты лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский Совет. Гастроэнтерология*. 2017;15:39–42. [Myazin R.G. Modern aspects of treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinsky Sovet. Gastroenterologia*. 2017;15:39–42.] (In Russ).
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Association for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(2):24–42.] (In Russ).
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. *Consilium Medicum*. 2017;8(2):74–76. [Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia, and cardiovascular risks. *Consilium Medicum*. 2017;8(2):74–76.] (In Russ).
- Баженова Н.М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертензивной болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения. *Гастроэнтерология*, 2018;52(4):216–221. [Bazhenova N.M. Platelet aggregation in patients with hypertensive disease in combination with non-alcoholic fatty liver disease in the presence of obesity. *Gastroenterologia*, 2018;52(4):216–221.] (In Russ).
- Stepanova M., Younossi Z.M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:646–50.
- Day C.P., Anstee Q.M., Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;10:330–44.
- Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617–49.
- Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d6891.
- Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57:1357–65.
- Wong V.W., Wong G.L., Yip G.W. et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60:1721–7.
- Zhou Y.J., Li Y.Y., Nie Y.Q. et al. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *J Dig Dis*. 2012;13:153–60.
- Treepratsituk S., Leverage S., Adams L.A. et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32:945–50.
- Soderberg C., Stal P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51:595–602.
- Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1724–45.
- Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1341–50.
- Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230:258–67.
- Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(6):335–48.
- Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. *Вестн. РГМУ*. 2008;6:5–10. [Roytberg G.E., Sharkun O.O., Platonova O.E., Ushakova T.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for atherosclerosis. *Vestn. RGMU*. 2008;6:5–10.] (In Russ).
- Пальгова Л.К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;16:26–30. [Palgova L.K. Risk groups for the development of non-alcoholic fatty liver disease: whom and how to screen. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2017;16:26–30.] (In Russ).
- Еганян Р.А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиосоматика*. 2018;01:47–53. [Yeganyan R.A. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. *Kardiosomatika*. 2018;01:47–53.] (In Russ).
- Luo J., Xu L., Li J., Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):193–9.
- Li N., Zhang G.W., Zhang J.R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):218–23.
- Pugh T.J., Kelly M.A., Gowinsankar S. et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16(8):601–8.
- Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F. et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47:51–8.
- Hallsworth K., Hollingsworth K.G., Thoma C. et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58:757–62.
- Bonapace S., Perseghin G., Molon G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:389–95.
- Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e57183.
- Iacobellis G., Barbarini G., Letizia C., Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:332–6.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–402.
- Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы). *Фарматека*. 2017;2:24–9. [Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk (literature review). *Pharmateca*. 2017;2:24–9.] (In Russ).
- Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н. и др. Научные основы здорового питания. М.: Панорама, 2010. [Tutelyan V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N. et al. Scientific foundations of healthy nutrition. M.: Panorama, 2010.] (In Russ).
- Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации. М., 2009. [Cardiovascular prophylaxis. National clinical guidelines. M., 2009.] (In Russ).
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия; дифференцированный подход к терапии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009;4:4–11. [Lazebnik L.B., Zvenigorodskaya L.A., Egorova E.G. Non-alcoholic fatty liver disease in dyslipidemia and insulin resistance: similarities and differences; differentiated approach to therapy. *Experim. i Klin. Gastroenterologia*. 2009;4:4–11.] (In Russ).
- Чеснокова Л.В., Петров И.М., Тршина И.А. и др. Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):66–73. [Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A. et al. Effect of weight loss on the course of non-alcoholic fatty liver disease: results of 6-month prospective observation. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2015;25(1):66–73.] (In Russ).
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
- Chalasan N, Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23.
- Эссенциале® Форте Н. Официальная инструкция по применению. Энциклопедия РЛС. [Essentiale® Forte N. Formal Patient Information Leaflet. Encyclopaedia of Registry of Medicinal Products. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_13197.htm] (In Russ).

Возможности назначения лансопризола

В ПРАКТИКЕ ВРАЧА АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА

И.Г. ПАХОМОВА, Е.Ю. ПАВЛОВА

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:

Пахомова Инна Григорьевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Меч-

никова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, тел.: +7(921) 757-45-60, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Павлова Елена Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, Федеральное государ-

ственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, тел.: +7(911) 986-60-44, e-mail: epavlova.doc@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Кислотозависимые заболевания представляют собой актуальную проблему современной гастроэнтерологии. Антисекреторные средства являются препаратами первой линии в лечении данной патологии, лидерами среди которых являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке, врач стоит перед выбором назначения того или иного ИПП и в большинстве случаев выбор обуславливают аспекты клинической эффективности, безопасности и рентабельности. В ряде многочисленных исследований показана клинико-экономическая целесообразность применения одного из современных представителей ИПП лансопризола. Применение данного препарата представлено на клиническом примере.

Ключевые слова: кислотозависимые заболевания, изжога, ИПП, лансопризол

Для цитирования: Мязин Р.Г. НАЖБП и сердечно-сосудистые риски: клиника, диагностика, особенности терапии. *Медицинский совет.* 2019;12:87-92. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-87-92>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Possibilities for prescribing lansoprazole

IN THE OUTPATIENT PRACTICE

Inna G. PAKHOMOVA, Elena Yu. PAVLOVA

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

Authors information:

Pakhomova Inna Grigorievna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Ryss Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mechnikov North-Western State Medical University» of the

Ministry of Health of the Russian Federation, Tel.: +7(921) 757-45-60, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru.

Pavlova Elena Yurievna – Cand. of Sci. (Med.), Tiching Assistant of Ryss Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology, State

Budgetary Educational Institution of Higher Education «Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Acid-dependent diseases are an urgent problem of modern gastroenterology. Antisecretory agents are first-line drugs in the treatment of this pathology, the leaders among which are proton pump inhibitors (PPI). Due to the wide representation of this group of drugs in the pharmaceutical market, the doctor is faced with a choice of destination of a PPI and in most cases the choice is determined by aspects of clinical efficacy, safety and profitability. A number of numerous studies have shown the clinical and economic feasibility of using one of the modern representatives of PPI lansoprazole. The use of this drug is presented in a clinical example.

Keywords: acid-dependent diseases, heartburn, PPI, lansoprazole

For citing: Pakhomova I.G., Pavlova E.Yu. Possibilities for prescribing lansoprazole in the outpatient practice. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:87-92. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-87-92>.

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

Ингибиторы протонной помпы занимают стойкие лидирующие позиции в лечении кислото-зависимых заболеваний органов пищеварения в целом. Между тем известно, что история лечения кислото-зависимой патологии с использованием природных кислотонейтрализующих соединений начинается с глубокой древности. Однако первые антисекреторные препараты, полученные путем химического синтеза с доказанным и стандартизированным эффектом, появились только в XX в., а самые эффективные из них – во второй половине XX в. [1]. Так, бурное развитие фармакологии привело к появлению более мощных, по сравнению с препаратами белладонны, антисекреторных средств. Улучшенным преемником препаратов красавки некоторое время выступал селективный препарат пирензепин (Гастроцепин), блокирующий только М1-холинорецепторы париетальных клеток главных желудочных желез. Ключевым же моментом в развитии данного направления в фармакотерапии кислото-зависимых заболеваний органов пищеварения стала идентификация H₂-рецепторов париетальных клеток, что послужило толчком для разработки их фармакологических блокаторов. За это уникальное открытие James Black в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Препараты данного класса обладали для своего времени достаточно высокой активностью, однако ряд побочных эффектов (диарея, головные боли и др.) существенно ограничивал их применение. Следующей вехой в развитии антисекреторной терапии явилось открытие в 1973 г. A. Ganser и J. Forte H⁺/K⁺-АТФазы в кислотопродуцирующих клетках лягушки-быка, что послужило в дальнейшем созданию в 1979 г. первого промышленного ингибитора протонной помпы (ИПП) омепразола, а в последующем и других представителей данной группы препаратов.

На сегодняшний день ИПП прочно занимают свои позиции как базисные средства лечения кислото-зависимых заболеваний органов пищеварения. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%).

ИПП лишены недостатков других антисекреторных препаратов, действующих на рецепторный аппарат париетальной клетки. У них нет «феномена усталости рецепторов», поэтому они действуют длительно. Кроме того, у ИПП отсутствует зависимость от табакокурения и пола. Нет системного антисекреторного влияния на пищеварительные железы, присущие холинолитикам и антагонистам H₂-рецепторов. При проведении эрадикации *H. pylori* они увеличивают стабильность и продолжительность действия антибиотиков.

Применение ИПП позволило достичь значительных успехов в лечении в первую очередь язвенной болезни, распространенность, частота рецидивов и осложненных форм которой, благодаря совершенствованию антисекреторной и эрадикационной терапии, неуклонно из года в год снижается. ИПП широко применяются в профилактике и в лечении НПВП-индуцированных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Первой линией лечения во всех случаях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительность их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Многочисленные рекомендации и обзоры, вплоть до настоящего времени, свидетельствуют о несомненных с точки зрения доказательной медицины успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ в отношении как кратко-, так и долгосрочных перспектив [2].

Кроме того, ИПП применяются в терапии эпигастрального болевого синдрома при функциональной диспепсии, хроническом панкреатите, а также при синдроме Золлингера – Эллисона.

Для достижения успешности лечения и устойчивости ремиссии некоторых КЗЗ рекомендуется длительный (месяцами и в некоторых случаях – годами) прием антисекреторных препаратов в постоянном, интермиттирующем режиме или режиме on demand (по требованию).

В настоящее время в гастроэнтерологической и терапевтической практике используются ИПП с несколько различающимися химической структурой и механизмом действия. Широко применяются омепразол (исторически первый, «эталонный» ИПП), лансопразол, пантопразол, рабепразол, а также эзомепразол.

Ввиду широкого представительства препаратов данной группы на фармацевтическом рынке, врач зачастую стоит перед выбором назначения того или иного ИПП и в большинстве случаев выбор обуславливают аспекты клинической эффективности, безопасности и рентабельности. В этой связи хотелось отметить лансопразол, который был синтезирован (после омепразола) в 1988 г. В клиническую практику препарат введен в 1991 г. [3]. Лансопразол, как и другие ИПП, относится к пролекарствам, из которых в последующих реакциях образуются активные вещества, обеспечивающие необходимый терапевтический эффект.

Лансопразол абсорбируется в кишечнике. При приеме 30 мг данного ИПП его максимальная концентрация в плазме составляет 0,75–1,15 мг/л и достигается в течение 1,5–2 ч. Химическая структура лансопразола обуславливает важное фармакодинамическое свойство – способность быстро вызывать антисекреторный эффект. Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного метода отмечена эквивалентность антисекреторного эффекта 30 мг лансопразола и 40 мг омепразола, 15 мг лансопразола и 20 мг омепразола. Кроме того, лансопразол быстрее подавлял желудочную секрецию, чем омепразол. В другом открытом многоцентровом перекрестном рандомизированном исследовании оценивалась фармакодинамика лансопразола и рабепразола [4]. Показаны дозозависимый антисекреторный эффект препаратов и преимущество в скорости наступления антисекреторного эффекта при приеме лансопразола в дозе 30 мг по сравнению с соответствующими показателями в случае применения рабепразола в дозе 20 мг.

Лансопразол отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах и более выраженной липофильностью. Так же как и омепразол, он связывается с молекулами цистеина 813 и 892,

● **Таблица.** Фармакокинетические показатели ИПП (Hubber R. et al., 1996; Welage L.S., Berardi R.R., 2000; Andersson T. et al., 1998; Spencer C.M., Faulds D., 2000, Yasuda S. et al., 1994)

● **Table.** Pharmacokinetic indicators of IPPs [Hubber R. et al., 1996; Welage L.S., Berardi R.R., 2000; Andersson T. et al., 1998; Spencer C.M., Faulds D., 2000, Yasuda S. et al., 1994]

Характеристика	Омепразол	Лансопризол	Пантопризол	Рабепразол	Эзомепразол
Биодоступность (однократный/повторный прием)	35–40%/65%	80–91%/80–91%	77%/77%	52%/52%	50–64%/89%
Связь с белками	95%	98–99%	98%	97%	97%
AUC (мкмоль/л•ч)	1,3±0,3	5,0±1,7	12±3,5	2,0±0,8	5,2±1,4
T _{1/2} (ч)	0,5–1,2	1,3–3,0	1,0–1,9	1,0–2,0	1,0–1,5
T _{стах} (ч)	0,5–3,5	1,5–2,2	2,0–4,0	2,0–5,0	0,5–3,5
Метаболизм через систему цитохрома P450	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Выведение	Почки 77–82%, ЖКТ 18–23%	Почки 14–23%, ЖКТ 77–86%	Почки 71–82%, ЖКТ 18–29%	Почки 90%, ЖКТ 10%	Почки 80%, ЖКТ 20%
Частота развития побочных реакций	3–3,4%	1,8–4,1%	1,1–7%	1–5%	2–3,5%

находящимися в 6-м и 8-м трансмембранных сегментах H⁺/K⁺-АТФазы, кроме того, лансопризол связывается еще и с цистеином 321, находящимся в конце третьего экстрацеллюлярного сегмента [5].

ИПП существенно различаются по своей биодоступности (табл.). Лансопризол характеризуется достаточно высокой и постоянной величиной биодоступности, что обусловлено высокой липофильностью препарата. Связывание препарата с белками плазмы составляет 98%.

Еще один очень важный фармакокинетический показатель – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC – Area Under the Curve), которая отражает количество препарата, достигшего протонной помпы. Понимание величины данного показателя имеет важное значение с позиции кратности приема ИПП. Так, омепразол следует назначать 2 раза в день. Препараты с наибольшим показателем AUC (пантопризол, лансопризол и эзомепразол) большинству больных достаточно принимать однократно.

Поскольку лансопризол является антисекреторным препаратом, он может влиять на всасывание кетоконазола, солей железа, дигоксина и др. Препарат не взаимодействует с этанолом, кофеином, преднизолоном, пероральными контрацептивами.

Результаты многих исследований позволяют сделать вывод о высоком профиле безопасности лансопризола при длительном применении [4, 5]. В клинических испытаниях отмечена хорошая переносимость препарата. Побочные эффекты встречаются редко: диарея (3,7%), головная боль (2,5%), тошнота (2,2%), кожные реакции (2,0%), головокружение (1,8%).

В практике врача амбулаторного звена достаточно часто встречается такая жалоба, как изжога, что подтверждается отечественными популяционными исследованиями. Так, согласно результатам исследования МЭГРЕ

(Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России», 2006), изжога эпизодически возникает у 47,5% взрослых россиян, 1 р/нед и чаще – у 9% опрошенных [6]. Важно отметить, что и практические врачи, и сами пациенты порой недооценивают значение изжоги. Данный симптом либо игнорируется, либо нередко лечится самостоятельно, независимо от выраженности проявления изжоги. Врачи, в свою очередь, недостаточно осведомлены об изжоге и заболеваниях, симптомом которых она является, недооценивают ее последствия и нерационально проводят лечение.

Как правило, изжогу считают одним из наиболее характерных симптомов ГЭРБ. ГЭРБ подразделяют на неэрозивную (эндоскопически негативную ГЭРБ (НЭРБ) при наличии соответствующих симптомов без выявления эрозий при эндоскопическом исследовании) и эрозивную (эндоскопически позитивную (ЭРБ) при наличии признаков ГЭРБ с выявлением эрозий в пищеводе) [2]. Патогенез этих форм несколько различен, а именно: при эрозивной форме ГЭРБ наблюдаются высокая кислотная экспозиция пищевода и нарушение противорефлюксных механизмов; для больных НЭРБ может быть характерна как высокая, так и низкая кислотная экспозиция пищевода.

Типичным для изжоги при ГЭРБ считается усиление ее при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении. Важно отметить, что интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависят от показателей индекса массы тела, что соответствует предрасположенности людей с избыточным весом к ГЭР. В ряде популяционных европейских исследований продемонстрирована корреляционная связь между избыточной массой тела и появлением симптомов ГЭРБ [7].

Между тем нередкой и серьезной проблемой, с которой приходится сталкиваться практикующим врачам,

является лекарственная патология пищевода, в том числе связанная с приемом НПВП. Так, согласно данным некоторых исследователей, прием НПВП (включая низкие дозы аспирина) способен существенно (примерно в два раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формирования стриктуры [8]. Значение данной проблемы определяется чрезвычайно широким использованием НПВП в качестве эффективного и доступного средства для патогенетической терапии боли и воспаления. Повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов. Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой ГЭРБ.

Основное терапевтическое направление лечения ГЭРБ, как уже было отмечено выше, – использование ИПП, которые назначаются в стандартных дозах. Если же к 7-му дню терапии нет должного эффекта (купирование изжоги, регургитации), необходимо провести дополнительное исследование причин неэффективности терапии (суточный рН-мониторинг), среди которых могут быть недостаточная суточная доза ИПП либо низкая комплаентность больного. Если ИПП не обеспечил достаточного подавления кислотопродукции желудка, необходимо увеличить дозу препарата или заменить его.

Определяющим критерием эффективности ИПП при лечении ГЭРБ считается время поддержания внутрижелудочного рН более 4,0 и скорость его достижения [4]. При этом основным критерием эффективности терапии ГЭРБ независимо от ее варианта является быстрое и стойкое купирование симптомов, и прежде всего изжоги [9].

Одним из ИПП, позволяющим быстро достичь рН > 4, является лансопризол. По данным ряда других исследований, среднее значение рН при приеме 30 мг лансопризола составило 4,6 и время достижения рН > 4 после разовой дозы лансопризола – 130 мин [10].

Достаточно частым сочетанием в амбулаторной практике является комбинация ГЭРБ и хронического панкреатита (ХП), причем нередко такое сочетание имеет место на фоне ожирения. В качестве практической иллюстрации приведем клинический пример ведения такого пациента.

Пациентка К., 47 лет, обратилась с жалобами на периодическую изжогу на фоне диетических погрешностей, боли ноющего характера в эпигастрии, в правом подреберье, возникающие через 30–40 минут после еды, приобретающие более интенсивный характер после приема жирной, жареной, острой пищи. Кроме того, отмечает постоянное подташнивание, усиливающееся после еды, чувство горечи во рту (редко), часто – метеоризм, кашицеобразный стул до 2–3 раз в сутки с кусочками непереваренной пищи, плохо смываемый. Стала раздражительной, отмечала снижение работоспособности. Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявляла.

Из анамнеза заболевания: считает себя больной около семи лет, когда стала отмечать боли в эпигастрии и изжогу на фоне приема НПВП (диклофенака ретард, нимесули-

да, мелоксикама – точно указать, на какой НПВП чаще, не могла), принимала данные препараты по поводу болей в поясничной области. Принимала короткими курсами омепразол, маалокс – с положительным эффектом. Последние два года стала отмечать боли и в околопупочной области, иногда в левом фланке живота различной интенсивности спастического, реже ноющего характера после нарушений в питании, на фоне стрессовых ситуаций, урчание в животе. Стул со склонностью к запорам, однако отмечала и эпизоды послабления, кашицеобразный, с кусочками непереваренной пищи, нормализующийся после приема но-шпы, адсорбентов, а также соблюдения диеты. Обращалась дважды к терапевту (гастроэнтеролога, со слов, в поликлинике нет), после обследования поставлен диагноз «ГЭРБ, синдром раздраженного кишечника» (результаты обследования предоставлены не были), при болях был назначен омепразол, спазмолитик мебеверин, курсами получала пре- и пробиотики, соблюдение диеты, на фоне чего отмечала некоторое улучшение. В дальнейшем при аналогичных симптомах использовала подобное лечение.

За два месяца до обращения после очередного застолья через сутки отметила интенсивные боли в эпигастрии и околопупочной области, усиливающиеся после приема жареной и жирной пищи, иногда с иррадиацией в спину, однократную рвоту, тошноту. Также отметила появление практически постоянной изжоги. Через несколько дней изменилась консистенция и частота стула: стул стал жидким, до 3 раз в сутки, более обильный, с кусочками непереваренной пищи, плохо смываемый, с жирным блеском; стала отмечать вздутие и урчание в животе. Самостоятельно принимала омепразол 20 мг утром, дротаверин 2 таблетки на прием, активированный уголь, пробиотик, а также, со слов, старалась соблюдать диету: пищу принимала чаще, малыми порциями, исключила жареное, острое и жирное. Самочувствие несколько улучшилось, изжога практически не беспокоила, боль стала менее интенсивной, стул кашицеобразный. Однако при малейшем расширении диеты: приеме спиртного (шампанского, вина), перекусывании в кафе – перечисленные жалобы усиливаются.

Из анамнеза жизни: работает бухгалтером, частые стрессы, питается неправильно, нерегулярно, часто бутерброды, перекусы в кафе, употребляет много кофе, нередко ест на ночь. Не курит, алкоголь (со слов, вино, шампанское, иногда коньяк) употребляет только на банкетах в небольших количествах, однако бывает переедание. Перенесенные заболевания: аппендэктомия в детстве, со слов, на УЗИ находили ранее изменения в желчном пузыре и почках (точно сказать не могла), травм не было. По результатам ФГДС, со слов, гастрит, недостаточность кардии. Наследственные заболевания: сахарный диабет, ИБС, ГБ, ЖКБ. Эпидемиологический анамнез: детские инфекции; гепатиты, кишечные инфекции и другое отрицала. Аллергологический анамнез спокойный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, суховаты, тургор немного снижен, видимые слизистые без изменений. Имеются

ярко-красные высыпания на коже живота и груди (симптом Тужилина). Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет.

Язык обложен белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, в холедохопанкреатической зоне Шоффара и точке Мейо – Робсона. При глубокой пальпации сигмовидная кишка плотноэластической консистенции, безболезненная, подвижная, не урчит. Печень, селезенка не увеличены, безболезненны. Пузырные симптомы отрицательные. В остальном – без изменений.

При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

Был установлен предварительный диагноз «ГЭРБ, недостаточность кардии. Хронический панкреатит, рецидивирующее течение, в стадии обострения».

В результате обследования было выявлено: амилаза крови – 106 ед/л (N 10–100), амилаза мочи – 574 ед/л (N 100–500), в копрограмме: кал неоформленный, кашицеобразный, скрытая кровь – отриц., амилорея, креаторея, стеаторея, йодофильная флора ++; копрологическая эластаза-1 – 192 мкг/г (N 200–500).

На ФГДС: неполное смыкание кардиального жома. Слизистая пищевода гиперемирована, отечна в дистальном отделе. Желудок воздухом расправляется, слизистая ярко гиперемирована, отечная, в антральном отделе множество простых и полных эрозий диаметром 0,3–0,8 см. Хелпил-тест Нр (-). Привратник свободно проходим, смыкаем. Луковица 12пк и постбульбарный отдел – слизистая гиперемирована. БДС – не изменен.

13С-уреазный дыхательный тест – отрицательный.

При УЗИ: желчный пузырь имеет суженную и S-образную шейку, содержимое неоднородное (крупнодисперсная взвесь), ширина холедоха 5 мм. Поджелудочная железа незначительно увеличена в области головки, контуры неровные, диффузные дистрофические изменения поджелудочной железы, вирсунгов проток не визуализируется.

Был установлен диагноз «ГЭРБ, катаральный дистальный эзофагит. Недостаточность кардии. Эрозивный антральный Нр-негативный гастрит. Дуоденит. Хронический панкреатит, обострение, с болевым синдромом и проявлениями экзокринной недостаточности умеренной степени выраженности. Дисфункция желчного пузыря на фоне деформации шейки. Билиарный сладж».

Было назначено лечение: соблюдение диеты (механически, химически щадящая, малыми порциями); ингибитор протонного насоса (лансопризол) 30 мг 1 р/д за 30 мин до еды утром 1 месяц, в дальнейшем 15 мг – по требованию; ферментный препарат панкреатина 25000 3 р/д во время еды (месяц), 10000 на перекусы; спазмолитик (мебеверин) 200 мг 2 р/д (14 дней), рифаксимин – 7 дней, затем пробиотик 1 кап 1 р/д – 1 месяц. На фоне терапии изжога, боль в эпигастрии и тошнота купированы, стул нормализовался, общее самочувствие улучшилось.

Комментарии по обследованию и терапии пациентки.

По данным гастроскопии выявлен дистальный катаральный эзофагит, который подтвердил наличие у пациентки ГЭРБ. Вероятнее всего, усиление изжоги и появление

эрозий в антральном отделе желудка обусловлено не только нарушением в питании и образе жизни пациентки, но и применением НПВП.

Показатели содержания амилазы крови и мочи на сегодняшний день недостаточно специфичны. Вместе с тем при обострении ХП повышение активности амилазы в моче более выражено, чем в сыворотке (по сравнению с изменением амилазы сыворотки крови при поражении почек); может сохраняться в течение 8–10 дней от начала острого панкреатита, когда показатель активности этого фермента в сыворотке крови нормализуется (через 2–4 дня). Крайне актуальным является определение эластазы-1 в кале, которая абсолютно специфична для ПЖ и не детектируется ни в каких других органах или тканях. В отличие от других энзимов (амилаза, химотрипсин), экскретируемых ПЖ, эластаза-1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии. В большинстве случаев УЗИ оказывается достаточным для качественной визуализации всех отделов ПЖ, ее паренхимы и протоковой системы, несмотря на признание таких методов инструментального обследования, как КТ и МРТ, для постановки диагноза ХП. Высокой информативностью обладает метод эндоскопической ультрасонографии – эндоУЗИ (информативность больше или равна диагностическим возможностям КТ, МРТ и ЭРХПГ), позволяет детально изучить структуру ткани органа, состояние протоковой системы, провести дифференциальную диагностику панкреатита с раком ПЖ, оценить размеры парапанкреатических лимфоузлов и выявить конкременты протоковой системы. В нашем клиническом примере для инструментальной диагностики было достаточно УЗИ.

Основным направлением в лечении ГЭРБ, как уже было отмечено, является назначение ИПП. Эта же группа препаратов обоснованно назначается и при НПВП-индуцированных поражениях верхних отделов ЖКТ. Кроме того, как известно, ХП является кислотозависимым заболеванием, в терапии которого также применяются в составе комплексной терапии ИПП [11]. Назначение ИПП за счет подавления выработки соляной кислоты опосредованно приводит к уменьшению образования секретина и в определенной мере холецистокинина. Назначение ферментов вызывает генерализованное торможение секреторной деятельности ПЖ и по механизму обратной связи обеспечивает условия физиологического покоя органа, а также нормализует экзокринную функцию органа. Нашей пациентке был рекомендован лансопризол, способный быстро и стойко купировать изжогу, а также ускорять заживление эрозий. Влияние на секреторную деятельность желудка после однократного применения сохраняется на протяжении 12–24 часов, а после курсового лечения – в течение 4 суток.

Таким образом, учитывая определенные фармакологические свойства (в первую очередь быстрый антисекреторный эффект), доказанную клиническую эффективность и хороший профиль безопасности, ИПП лансопризол можно активно рекомендовать для терапии кислотозависимой патологии.



Поступила/Received 26.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е., Пахомова И.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;2:104-114. [Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P., Karateev A.E., Pakhomova I.G. Gastroesophageal reflux disease: pathogenetic basis of differentiated therapeutic approach. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2009;2:104-114.] (In Russ).
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. М.: Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2014. 23 с. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Gastroesophageal reflux disease. Clinical guidelines. M.: Russian Gastroenterological Association, 2014. 23 p.] (In Russ).
- Tateno M., Nakamura N. Phase I study of lansoprazole (AG-1749) antiulcer agent. Capsule form. *Rmsho Iyaku* 1991;7:51-62.
- Толман К.Г., Тойбель Й., Варрингтон С. Сравнение эффективности влияния однократного и повторного приема лансопразола и рабепразола на внутрижелудочное pH в течение 24 часов у здоровых добровольцев. *Рус. мед. журн.* 2007. Т. 15;23:1-5. [Tolman K.G., Taubel Y., Warrington S. Comparison of the effects of single and repeated doses of lansoprazole and rabeprazole on 24-hours intragastric pH in healthy volunteers. *Ros Med. Zhurn.* 2007. V. 15;23:1-5.] (In Russ).
- Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. М., 2001. 304 с. [Isakov V.A. Proton pump inhibitors: properties and use in gastroenterology. M., 2001. 304 p.] (In Russ).
- Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Кожурина Т.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Сафонова О.В. Большой с изжогой: тактика врача общей практики. *Лечащий врач*. 2009;7:5-8. [Lazebnik L.B., Bordin D.S., Kozhurina T.S., Masharova A.A., Firsova L.D., Safonova O.V. A patient with heartburn: general practitioner tactics. *Lechashchi Vrach*. 2009;7:5-8.] (In Russ).
- Hampel H., Abraham N.S., El Serag H.B. et al. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann. Intern. Med.* 2005;143:199-211.
- Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2008;3:6-11. [Karateev A.E., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. Use of NSAIDs and esophageal pathology: association with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease, incidence of development and risk factors for erosive esophagitis. *Experim. i Klin. Gastroenterol.* 2008;3:6-11.] (In Russ).
- Саблин О.А., Бакушкин И.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium medicum*. 2004;3:1-4. [Sablin O.A., Bakushkin I.A. Clinical and pharmacoeconomic aspects of the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2004;3:1-4.] (In Russ).
- Matheson A. J., Jarvis B. Lansoprazole: an update of its place in the management of acid-related disorder. *Drugs*. 2001;61:1801-1835.
- Пахомова И.Г. Дифференцированный подход к противоболевой терапии при хроническом панкреатите. *Consilium medicum, Гастроэнтерология*, 2013;1:5-8. [Pakhomova I.G. Differentiated approach to pain therapy in chronic pancreatitis. *Consilium medicum, Gastroenterologia*, 2013;1:5-8.] (In Russ).



ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

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

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



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

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

Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания:

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УРАТНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

М.С. ЕЛИСЕЕВ, А.М. НОВИКОВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Информация об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насо-

новой»; тел.: +7(495) 109-29-10, доб. 3702; e-mail: elicmax@rambler.ru

Новикова Александра Михайловна – старший лаборант Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (963) 992-53-79; e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В большом количестве исследований, проводимых во всем мире, показано, что подагра и гиперурикемия являются независимыми предикторами высокого риска развития коморбидной патологии, в т. ч. поражения сердечно-сосудистой системы.

Гиперурикемия неразрывно связана со всеми компонентами метаболического синдрома, такими как нарушение липидного обмена, высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия, нарушения обмена глюкозы. С другой стороны, помимо высокого уровня мочевой кислоты, подагра характеризуется хроническим воспалением, сочетанное действие этих факторов оказывает патологическое воздействие на сосудистое русло и является дополнительным фактором риска развития атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний.

В данной статье рассмотрены возможные механизмы влияния уровня мочевой кислоты и подагры на развитие сердечно-сосудистой патологии, а также проведен анализ работ, демонстрирующих благоприятное влияние уратснижающей терапии на исходы.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, фебуксостат, аллопуринол

Для цитирования: Елисеев М.С., Новикова А.М. Мочевая кислота, подагра и кардиоваскулярные заболевания: перспективы применения уратснижающих препаратов. *Медицинский совет.* 2019;12:93-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-93-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Uric acid, gout and cardiovascular diseases:

PROSPECTS FOR THE USE OF URAT-LOWERING MEDICATIONS

Maxim S. ELISEEV, Aleksandra M. NOVIKOVA

Federal State Budgetary Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

Author credentials:

Eliseev Maxim Sergeevich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.:

+7(495) 109-29-10, ext. 3702; e-mail: elicmax@rambler.ru

Novikova Aleksandra Mikhailovna – Senior Assistant, Federal State Budgetary

Scientific Institution «Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7 (963) 992-53-79; e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru

ABSTRACT

A large number of studies conducted throughout the world showed that gout and hyperuricemia were independent predictors of a high risk for the development of comorbid pathology, including cardiovascular lesions.

Hyperuricemia is associated with all metabolic syndrome components, such as lipid storage disease, high body mass index, arterial hypertension, glucose metabolism disorders. On the other hand, in addition to the high level of uric acid, gout is characterized by chronic inflammation; the combined effect of these factors has a pathological effect on the vascular bed and is an additional risk factor for the development of atherosclerosis and associated diseases.

This article discusses the possible mechanisms of influence of uric acid levels and gout on the development of cardiovascular pathology, and provides an analysis of works demonstrating the beneficial effect of urate-lowering therapy on outcomes.

Keywords: gout, hyperuricemia, uric acid, cardiovascular disease, febuxostat, allopurinol

For citing: Eliseev M.S., Novikova A.M. Uric acid, gout and cardiovascular diseases: prospects for the use of urate-lowering medications. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:93-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-93-104>.

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

Гиперурикемия



Подагра

Асимптоматическая гиперурикемия – повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке (>420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин) при отсутствии симптомов и/или признаков осаднения кристаллов уратов

Длительно существующая гиперурикемия – основная причина подагры

- Распространенность гиперурикемии в популяции достигает 20% (в среднем 10–15%)
- Различается в разных странах
- При этом распространенность подагры около 4%



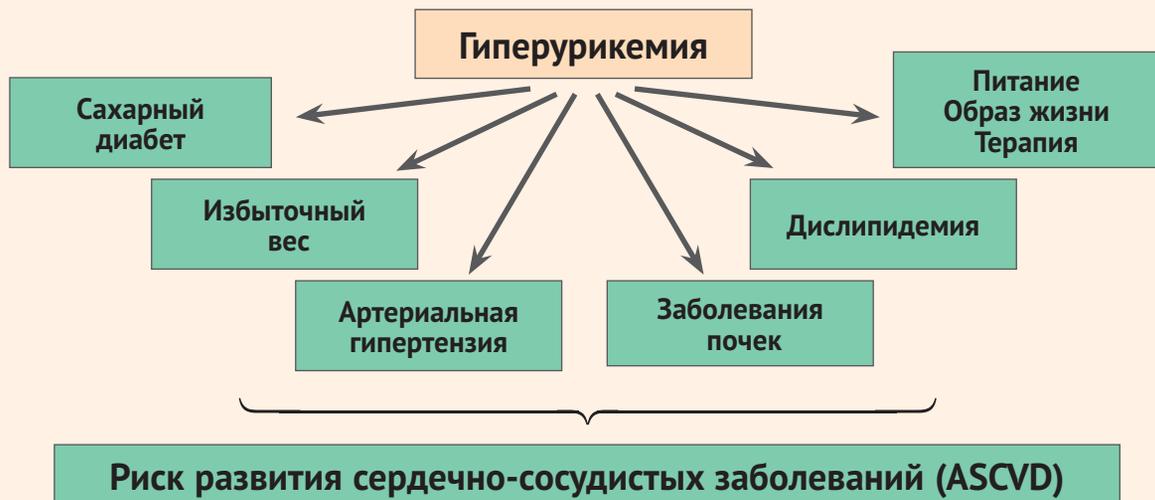
Необходимым условием для развития подагры является сохранение стойкой гиперурикемии (ГУ), поэтому распространенность подагры существенно ниже, чем ГУ, и развивается заболевание чаще у мужчин.

Частота ГУ в развитых странах достигает 20%, подагры – 4%.

На распространенность влияет питание, образ жизни, средний возраст населения, в связи с чем этот показате-

ль в разных странах может значительно отличаться. Так, например, в США у 21,2 и 21,6% среди мужчин и женщин обнаруживается гиперурикемия. При этом средний уровень МК в сыворотке крови у американских мужчин составил более 6 мг/дл (6,14 мг/дл). Распространенность ГУ в Российской Федерации составляет в среднем 16,8%, в т. ч. 25,3% среди мужчин и 11,3% – среди женщин [1–3].

Взаимосвязь мочевой кислоты с заболеваниями

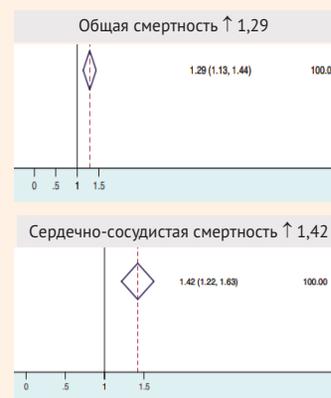


Помимо подагры, накапливаются данные о взаимосвязи ГУ с рядом заболеваний и обменных нарушений, таких

как дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), патология почек [4, 5].

Подагра – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Опубликовано	Когорта	Кардиоваскулярные события
Choi, 2007	Когорта медицинских работников	Общая и кардиоваскулярная смертность
Stack, 2013	NHANES-III	Общая и кардиоваскулярная смертность
Cohen, 2008	База данных пациентов с патологией почек США	Общая смертность
Kuo, 2010	Мемориальная больница Чанг Гун (Тайвань)	Общая смертность
Krishnan, 2006	Исследование факторов риска	ИБС
Abbott, 1988	Фрамингемское исследование	ИБС
Seminog, 2013	Национальные данные Великобритании	ИБС
Clarson, 2015	Британская научно-исследовательская база данных Datalink	ИБС
De Vera, 2010	Когорта студентов-медиков	ИБС (женщины)
Кю, 2013	Тайваньская национальная база данных медицинского страхования	ИБС (молодые пациенты без факторов риска)
Seminog, 2013	Национальные данные Великобритании	Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)
Clarson, 2015	Клиническое исследование практики «Даталинк», Великобритания	Почечная артериальная гипертензия



На настоящий момент не вызывает сомнений, что подтверждается результатами крупных популяционных исследований, что подагра – независимый фактор риска развития, ассоциированных с атеросклерозом, сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов [6].

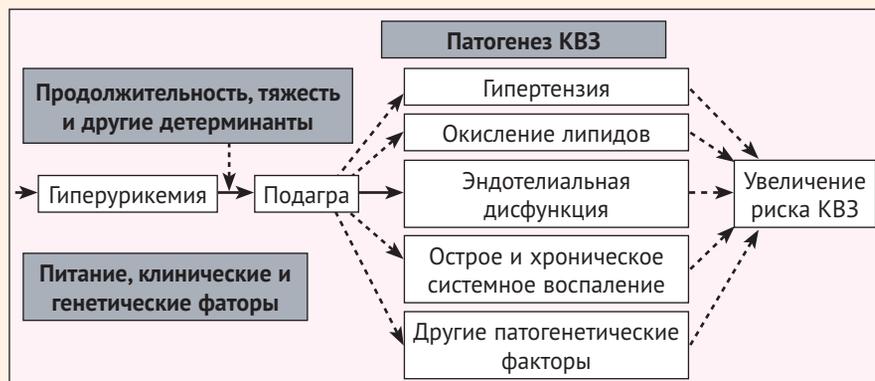
В исследовании Kuo С.Ф. и соавт., основанном на проспективном анализе Британской научно-исследовательской базы данных Datalink, включившем 39 111 пациентов с подагрой, наблюдаемых как до дебюта заболевания, так и после, и аналогичное число лиц с отсутствием пода-

гры, продемонстрированы более частые, в сравнении с популяционным контролем, сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек, гиперлипидемия, гипотиреоз, анемия, псориаз, хронические заболевания легких, остеоартрит, депрессия – уже при асимптоматической гиперурикемии (до дебюта подагры). Пациенты с более длительным стажем заболевания подагрой имели и большее количество коморбидных патологий, и, что существенно, новые сопутствующие состояния развивались значительно чаще и быстрее [7].

Почему увеличивается сердечно-сосудистый риск при подагре

- Увеличение коморбидности
- Гиперурикемические эффекты:
 - Прооксидантное действие
 - Эндотелиальная дисфункция
 - Способствует гипертензии
- Воспаление
 - Фактор атерогенеза

Цель в клинической практике



Singh J.A. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74(4), 631–634. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206432

Среди возможных причин, помимо сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек), рассматривается непосредственная роль ГУ в патогенезе развития сердечно-сосудистых заболеваний за счет ее влияния на артериальное давление, окисление липидов, поражение почек. Кроме того, подагра отождествляется с развитием хронического кристалл-индуцированного воспаления, сохраняющегося и в период между приступами артрита, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания (хронической тофусной подагрой), которая также может быть одной из причин развития эндотелиальной дисфункции и прогрессии атеросклероза.

Подагра прежде всего является воспалительным заболеванием, а значит, все потенциально возможные осложнения и коморбидные заболевания так или иначе связаны с воспалением. Воспаление, окислительный стресс, влияние ГУ на липидный обмен (и в конечном итоге развитие дислипидемии), а также нарушение функции эндотелия – все эти факторы, суммируясь, приводят к повышенному риску сердечно-сосудистой патологии. Через окисление липопротеидов в атеросклеротической бляшке подагра может приводить к прогрессированию атеросклероза, что в конечном итоге реализуется как высокий риск сердечно-сосудистых исходов и более высокая смертность [8].

Гиперурикемия, оксидативный стресс и дисфункция эндотелия

Гиперурикемия провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции, тем самым усиливает оксидативный стресс, вызывая пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, и снижает биодоступность эндотелиального оксида азота

Гипергомоцистеинемия стимулирует рост клеток гладких мышц, уменьшение роста эндотелиальных клеток и релаксацию эндотелиальных клеток, а также снижение синтеза липопротеинов высокой плотности

При сочетании увеличивается скорость развития атеросклероза

- 333 человека: 158 бессимптомных молодых пациентов с первичной гиперурикемией и 175 здоровых людей
- Сывороточные уровни малонового диальдегида, ИЛ-6 и ФНО-α у пациентов с гиперурикемией были значительно выше, чем в здоровой контрольной группе ($p < 0,001$)
- Активность супероксиддисмутазы снижалась при повышении уровня мочевой кислоты
- При гиперурикемии воспаление и воспалительный ответ могут быть связаны с окислительным стрессом, вызванным мочевой кислотой

Zhao J. et al. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2017, 26(12), 2695–2699. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.012
Zhou, Y. et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia. Medicine. 2018; 97(49), e13108. doi:10.1097/md.00000000000013108

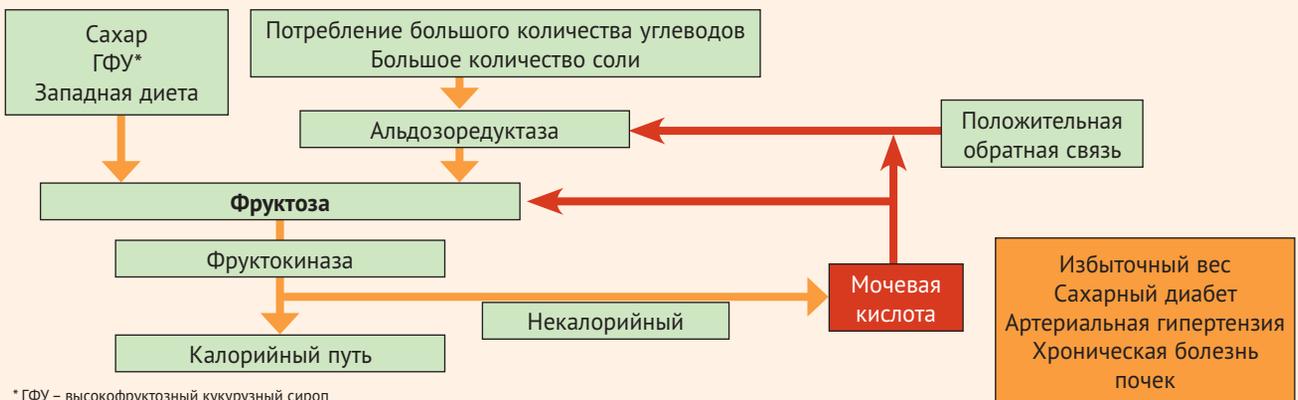
Стоит более подробно остановиться на патогенетических механизмах, предшествующих развитию сердечно-сосудистой патологии при подагре. МК, обладая повреждающим действием на эндотелий, при высокой концентрации приводит к его дисфункции, вследствие чего нарушается нормальный процесс реагирования на вазоактивные вещества, в частности процесс вазодилатации. В свою очередь, нарушение баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, неадекватный сосудистый ответ на нагрузку приводит к повышению давления, а также к недостаточному кровоснабжению и дефициту кислорода в тканях и органах. Жизненно важные органы становятся мишенями прежде всего.

Вторым важным механизмом поражения сосудистого русла при подагре стоит считать потенцирование прогрес-

сирования атеросклероза. Развитие эндотелиальной дисфункции и нарастание оксидантного стресса приводит к тому, что происходит перестройка и утолщение сосудистой стенки, увеличивается риск формирования гемодинамически значимых бляшек и стенозов [9].

В 2018 г. были опубликованы результаты работы Zhou Y. с соавт., в которую было включено 333 молодых пациента, чуть менее половины из них имели ГУ. Результаты работы продемонстрировали, что пациенты с высоким уровнем мочевой кислоты имели значительно более высокий уровень провоспалительных цитокинов, а также более высокие показатели оксидантного стресса, что позволяет говорить о том, что они находятся в группе значительно более высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений [10].

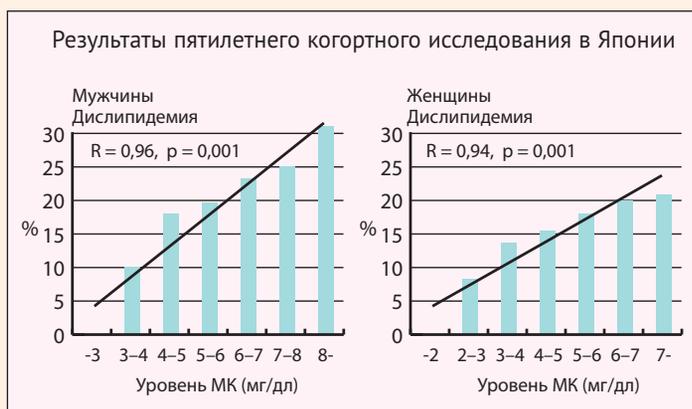
Фруктоза как ключевой компонент накопления сахара при метаболическом синдроме и диабете



Подагра и гиперурикемия являются компонентами метаболического синдрома и независимыми предикторами обменных нарушений, в частности, это касается липидного обмена. Один из возможных вариантов – синтез триглицеридов (ТГ) через альтернативный путь метаболизма фруктозы: МК образуется путем фосфорилирования фруктозы (фруктоза-1-фосфат), потенцирует окисли-

тельный стресс в митохондриях, что, в свою очередь, приводит к уменьшению активности аконитазы (АСО2), катализирующей реакцию изомеризации цитрата в изоцитрат в цикле Кребса. В результате этого цитрат накапливается и высвобождается в цитозоль, где выступает в качестве субстрата для синтеза ТГ путем активации АТФ-цитратлиазы и синтеза жирных кислот [11].

Мочевая кислота и дислипидемия



Kuwabara M. et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. International Journal of Cardiology. 2018;261:183–188. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045

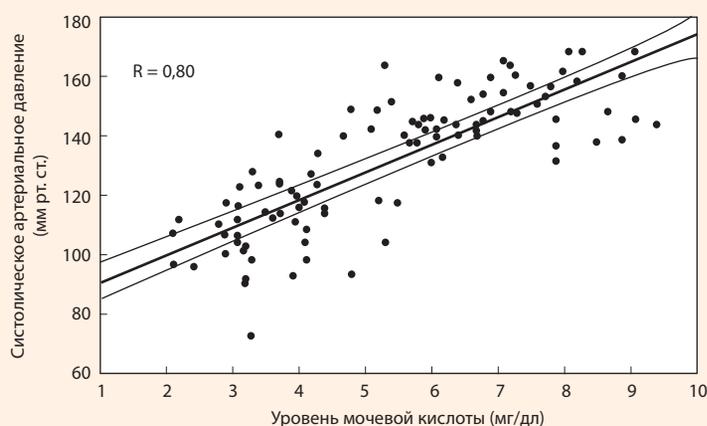
- Популяция здоровых японцев 30–85 лет (n = 6 476).
- Оценивали влияние МК на ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и кумулятивно (многовариантный регрессионный анализ).
- >5 лет наблюдения.
- Риск повышения ХС ЛПНП на каждый 1 мг/дл МК сыворотки (60 мкмоль/л) – 16% (м) и 22% (ж).
- При изменении уровня МК в процессе наблюдения на каждый 1 мг/дл МК сыворотки (60 мкмоль/л) – 71% (м) и 203% (ж).
- Среди других факторов риска МК была ПЕРВОЙ для ХС ЛПНП и ТГ

Помимо влияния на синтез триглицеридов, получены данные об ассоциации ГУ с гиперхолестеринемией. По данным Choi Н.К. и соавт., частота дислипидемии, в т.ч. гипертриглицеридемии, у пациентов с подагрой почти вдвое превышает таковую у пациентов без подагры и составляет 53,7% (95% ДИ, 42,9–64,4) против 27,9% (95% ДИ, 25,5–30,3). К тому же отличается уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНПН): у 47,4% (95% ДИ, 37,2–57,6) при подагре и у 36,6% (95% ДИ, 34,1–39,1) в группе контроля [12].

Также влияние гиперурикемии на уровень ХС ЛНПН было доказано результатами 5-летнего наблюдения, кото-

рые были опубликованы в 2018 г. Было включено 6 476 взрослых здоровых японцев в возрасте от 30 до 85 лет. По окончании наблюдения было показано, что риск повышения ХС ЛПНП на каждый 1 мг/дл (60 мкмоль/л) МК сыворотки составляет 16% у мужчин и 22% у женщин, а при изменении уровня МК в процессе наблюдения на каждый 1 мг/дл (60 мкмоль/л) вероятность выявления высоких значений ХС ЛПНП увеличивалась на 71% у мужчин и на 20,3% у женщин. Среди всех факторов, которые оказывали свое влияние на липидный обмен, МК была наиболее значимым [13].

Корреляция уровня мочевой кислоты и артериального давления у детей и подростков



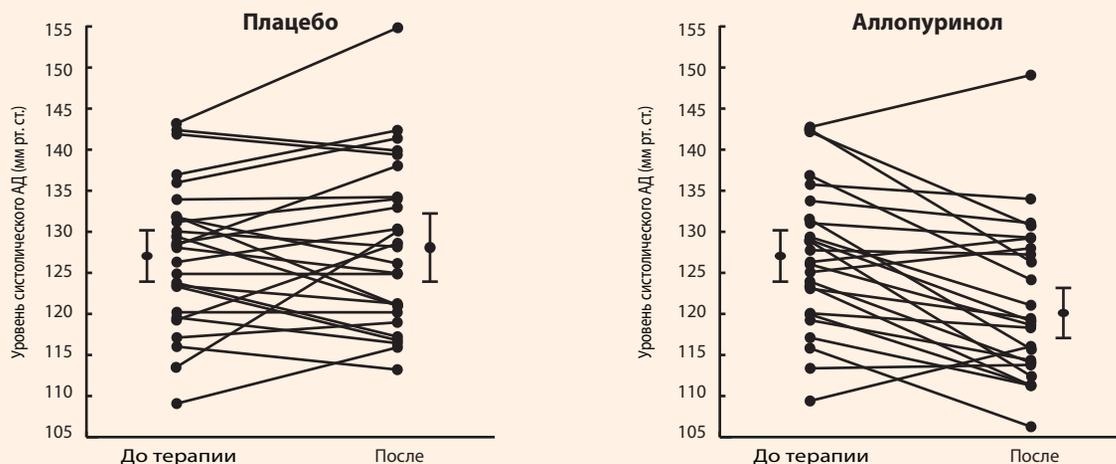
- Гипотеза: МК участвует в патогенезе первичной артериальной гипертензии.
- Было обследовано 125 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет.
- Среди них были пациенты с первичной артериальной гипертензией (63 человека), вторичной гипертензией (40 человек) и гипертензией белого халата (22 человека).
- Средний уровень мочевой кислоты составил 5,5 и более мг/дл у 89% пациентов с первичной артериальной гипертензией.
- Средний уровень мочевой кислоты в группе контроля и у пациентов других групп составил 3,6 мг/дл

Kuwabara M. et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. International Journal of Cardiology. 2018;261:183–188. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045

Существует мнение, что МК является фактором риска и участвует в патогенезе развития первичной артериальной гипертензии, в т.ч. это касается молодых пациентов – детей и подростков. Проводимые исследования подтверждают наличие корреляции между первичной АГ и

гиперурикемией, однако не стоит забывать, что эти заболевания синергичны и препараты, применяемые для лечения АГ, в частности диуретики, могут значимо влиять на уровень МК [14].

Снижение уровня мочевой кислоты положительно влияет на уровень артериального давления у подростков



Kuwabara M. et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *International Journal of Cardiology*. 2018;261:183–188. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.045

В исследовании, опубликованном Feig D.I. и соавт., приняли участие 30 пациентов – подростки в возрасте 11–17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией, не получавшие терапию, средний уровень мочевой кислоты в группе составлял 6 мг/дл. Результаты исследования продемонстрировали, что назначение уратснижающей терапии и достижение уровня мочевой кислоты – 3,9 мг/дл

позволило добиться нормализации цифр артериального давления (АД) у 20 пациентов из 30, в то время как из группы контроля нормализация АД была достигнута только у 1 пациента [15].

Подобного рода корреляции обнаруживаются и у взрослых пациентов, хотя они и не столь показательны [16].

Подагра и гиперурикемия = высокий уровень смертности

- Было включено 706 пациентов с подагрой.
- Средний срок наблюдения 47 месяцев.
- Тофусная подагра у 30,5% пациентов.
- В 34,6% случаев было поражено > 4 суставов
- Смертность составила 9,1% – 64 пациента.
- У 38 (59%) пациентов смерть наступила в связи с сердечно-сосудистыми причинами.
- При многомерном анализе получены данные, что возраст, начальный уровень мочевой кислоты, прием диуретиков, наличие тофусов и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе независимо коррелировали со смертностью

Высокий уровень урикемии и наличие тофусов были связаны с высоким риском смертности у больных подагрой, в большинстве случаев обусловленной сердечно-сосудистыми причинами

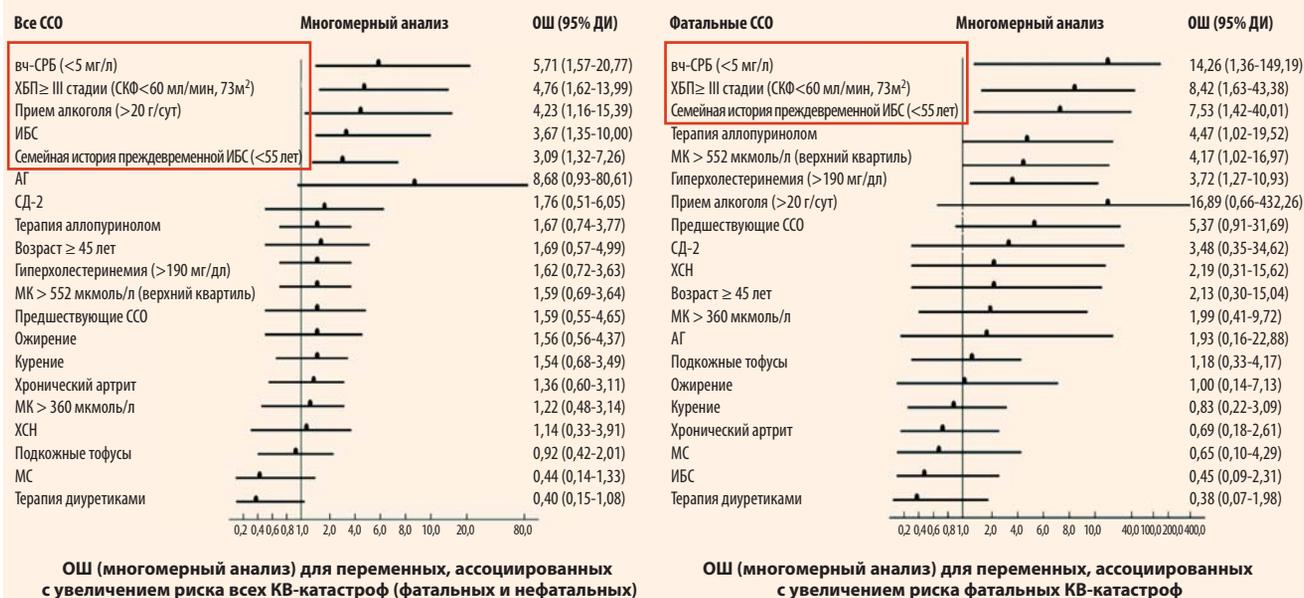
Perez-Ruiz F. et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(1): 177–182. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202421

В работе Perez-Ruiz F. с соавт. было продемонстрировано, что причиной смерти пациентов с подагрой в 60% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания, а среди основных факторов риска лишь 5 независимо ассоциировались с неблагоприятным исходом. Из них два –

некорректируемые (возраст и предшествующие кардиоваскулярные события), из трех других – прием мочегонных препаратов, наличие подкожных тофусов и высокий сывороточный уровень МК – два последних относились непосредственно к подагре [17].

Независимые факторы риска сердечно-сосудистых катастроф у мужчин с подагрой

251 мужчина с подагрой. 7-летнее проспективное исследование
РЕЗУЛЬТАТ МУЛЬТИФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

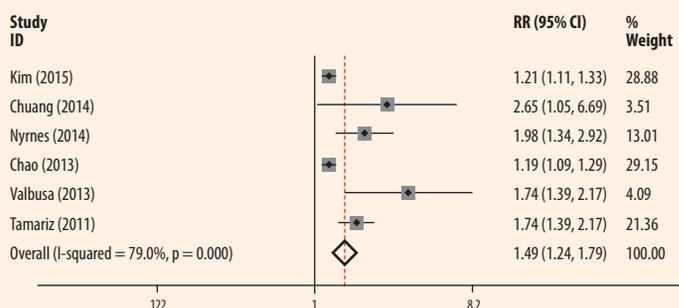


Елисеев М.С. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного наблюдения. Терапевтический архив. 2017;89(5):10-9 doi: 10.17116/terarkh201789510-19

Похожая по дизайну с предыдущей работа проводилась и в России. Были проанализированы причины смерти и развития сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов, инсультов) у наблюдаемого в течение 7 лет 251

пациента с подагрой, и показано наличие независимого влияния на риск фатальных сердечно-сосудистых событий хронического воспаления и высокого уровня мочевой кислоты сыворотки [18].

Уровень мочевой кислоты и фибрилляция предсердий – результаты метаанализа



Метаанализ 6 исследований показал, что гиперурикемия в значительной степени связана с повышенным риском фибрилляции предсердий (RR = 1,49, 95% CI 1,24–1,79, P < 0,001)

Zhang C.-H. et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016;38(4):1589–1595. doi:10.1159/000443099

Достоверно известно, что пациенты с подагрой в большей степени подвержены риску развития фибрилляции предсердий (ФП). Это было подтверждено результатами проведенного метаанализа [19].

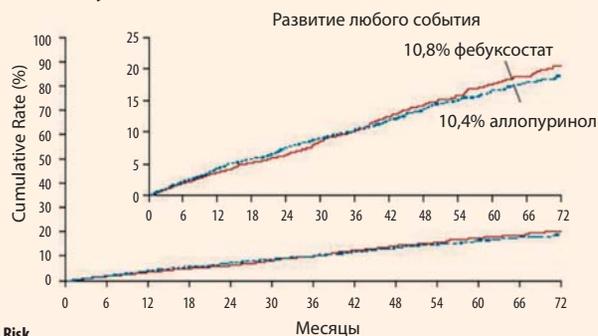
Назначение уратснижающей терапии способно в значительной мере снизить этот риск, однако стоит учитывать особенности влияния непосредственно уратснижающих препаратов. С 2006 по 2016 г. проанализирована когорта пациентов старше 65 лет с подагрой. Было показано, что назначение низких доз аллопуринола (до 200 мг) в начале

приема было связано с более низким риском фибрилляции предсердий, чем прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут. Однако при повышении дозы аллопуринола в начале терапии происходило возрастание риска развития фибрилляции предсердий, в то время как назначение 40 мг фебуксостата связано с достоверно более низким риском. Важно, что при длительном приеме и достижении целевого уровня мочевой кислоты оба препарата приводят к снижению частоты развития ФП [20].

Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата vs аллопуринола: CARES

- N = 6,190.
- Возраст 65 лет.
- Мужчин 84%.
- Подагра – 11,9 года.
- Уровень мочевой кислоты 8,7 мг/дл.
- Сердечно-сосудистые заболевания:
 - артериальная гипертензия 92%,
 - инфаркт миокарда 39%,
 - сердечная недостаточность 20%,
 - ОНМК 14%.
- Дозы аллопуринола – 200–600 мг/сут; фебуксостата – 40–80 мг/сут

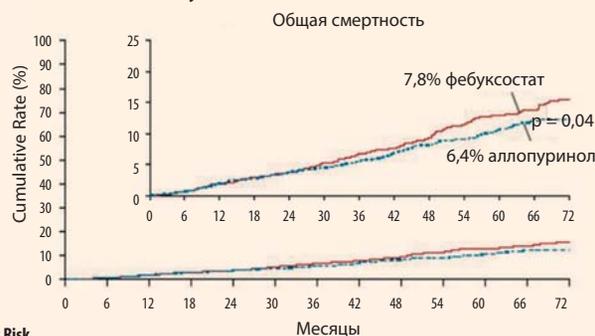
A Primary End Point



No. at Risk

фебуксостат	3098	2784	2493	2111	1854	1589	1369	1165	955	778	573	441	264
аллопуринол	3092	2764	2465	2080	1815	1560	1361	1132	933	767	589	437	258

C All-Cause Mortality



No. at Risk

фебуксостат	3098	2828	2552	2179	1928	1666	1447	1251	1038	840	631	487	289
аллопуринол	3092	2812	2540	2161	1906	1648	1444	1215	1015	842	650	489	288

B Cardiovascular Mortality



No. at Risk

фебуксостат	3098	2823	2550	2174	1922	1459	1440	1243	1033	838	627	482	288
аллопуринол	3092	2807	2530	2152	1898	1437	1433	1204	1008	838	646	489	287

White W.B. et al. Cardiovascular Safety of Febumoxostat or Allopurinol in Patients with Gout. New England Journal of Medicine. 2018;378(13):1200–1210. doi:10.1056/nejmoa1710895

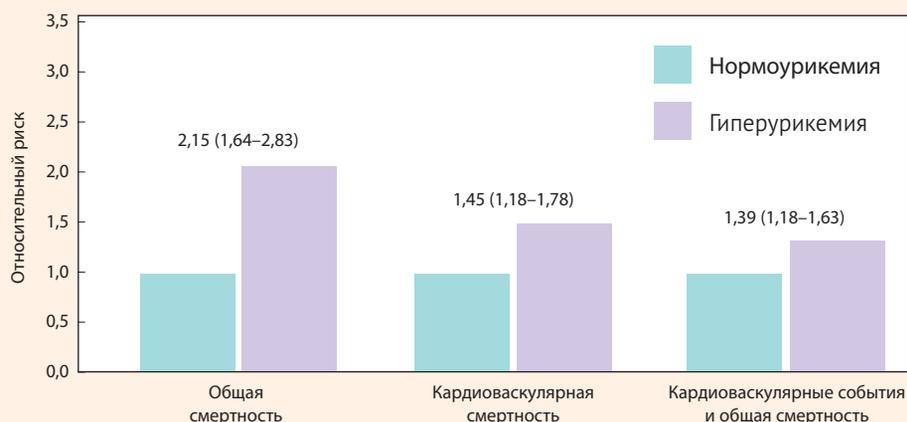
Опубликованные в 2018 г. результаты исследования CARES показали преимущество аллопуринола перед фебуксостатом как более безопасного препарата для сердечно-сосудистой системы. Однако обращает на себя внимание ряд нюансов. Например, 56,6% пациентов досрочно прекратили прием препаратов (57,3% в группе фебуксостата и 55,9% в группе аллопуринола), 45% выпали из-под динамического наблюдения. Если учитывать этих пациентов, то для показателя общей смертности различия нивелировались. Также стоит обратить внимание на то, что многие пациенты умерли вне приема препаратов либо в 30-дневный срок после завершения исследования, что также необъяснимо.

Стоит заметить, что на сердечно-сосудистый риск у пациентов с подагрой влияет не только гиперурикемия, но и наличие и тяжесть приступов артрита, а также

потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. В исследовании CARES не уточнялась тяжесть течения заболевания и частота приступов артрита, и неизвестно, имелись ли различия по этим показателям в сравниваемых группах. Немаловажно, что наиболее достоверные результаты были получены в группах пациентов, принимающих уратснижающие препараты в комбинации с НПВП, в то время как нестероидные противовоспалительные препараты сами по себе могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая вероятность, что чрезмерно агрессивное снижение МК увеличивает риск обострения, а тем самым сердечно-сосудистых событий, это может способствовать разнице в исходах между группами и потенциально может быть исправлено более медленным титрованием фебуксостата [21–23].

Сывороточный уровень мочевой кислоты и исходы у пациентов с сердечной недостаточностью



Huang H. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2013;16(1):15–24. doi:10.1093/eurjhf/hft132

Проведенный метаанализ, включивший 28 исследований и 41 935 пациентов, суммарно показал, что повышение сывороточного уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл увеличивало вероятность развития сердечной недостаточности на 19% (HR 1,19, 95% CI 1,17–1,21) и риск общей смертности и комбинированных конечных точек (с учетом сердечно-сосудистых событий) на 4% (HR 1,04, 95% CI

1,02–1,06) и 28% (HR 1,28, 95% CI 0,97–1,70) соответственно.

Таким образом, можно говорить о том, что назначение уратснижающей терапии может служить как для профилактики сердечно-сосудистых событий, так и для снижения частоты общей и сердечно-сосудистой смерти [24].

Кардиоваскулярный риск фебуксостата vs аллопуринола

- Когортное исследование, США
- Всего пациентов 99 744
- Фебуксостат/аллопуринол = 1/3
- 76 лет – средний возраст
- 52% – мужчины
- 12% имели ССЗ

Значимых различий в исходах не было

Исходы	Фебуксостат (n = 24 963)				Аллопуринол (n = 74 808)		
Анализ обращений							
<i>Первичные результаты</i>							
ОИМ или ОНМК	935	27 251	3,43 (3,22-3,66)	1,01 (0,94-1,08)	3105	92 264	3,36 (3,25-3,49)
<i>Вторичные результаты</i>							
ОИМ	596	27 440	2,17 (2,0-2,35)	1,03 (0,94-1,13)	1 935	92 962	2,08 (1,99-2,18)
ОНМК	372	27 609	1,35 (1,22-1,49)	0,98 (0,87-1,10)	1 272	93 487	1,36 (1,29-1,44)
Коронарная реваскуляризация	719	27 209	2,64 (2,46-2,84)	0,95 (0,87-1,03)	2 525	91 815	2,75 (2,65-2,86)
Общая смертность	1 144	27 809	4,11 (3,88-4,36)	0,95 (0,89-1,02)	4 022	94 219	4,27 (4,14-4,40)

Zhang M. et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients with Gout Initiating Febuxostat versus Allopurinol: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. CIRCULATIONAHA.118.033992. 2018. doi:10.1161/circulationaha.118.033992

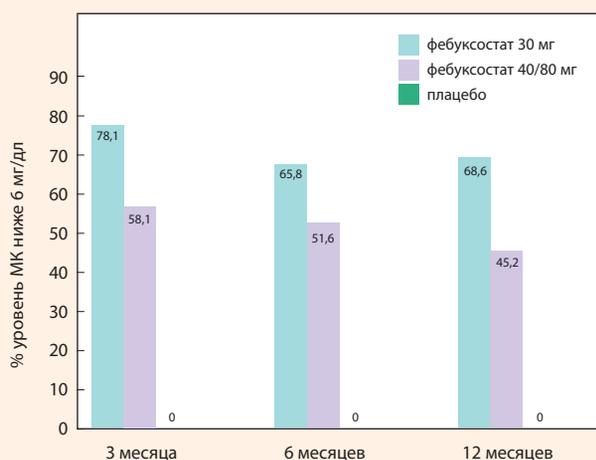
Говоря о высоком сердечно-сосудистом риске, связанном с гиперурикемией, как асимптоматической, так и реализованной в виде развития подагры, мы подразумеваем необходимость назначения препаратов для снижения уровня мочевой кислоты. И здесь на первый план выходит безопасность самих препаратов, их способность влиять на риск сердечно-сосудистых событий и смертность.

Опубликованные в 2018 г. Zhang M. и соавт. результаты когортного исследования показали, что у пациентов пожи-

лого возраста (средний возраст составил 76 лет) при приеме фебуксостата или аллопуринола не возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений. Частота сердечно-сосудистых исходов в обеих группах была сопоставима и значимо не превышала таковую в популяции.

Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение, что оба препарата, которые сейчас используются для лечения подагры, можно считать безопасными для пациентов с коморбидной патологией [25].

Уратснижающая терапия при патологии почек



Нежелательные явления:

- 16% – фебуксостат 30 мг
- 25% – фебуксостат 40/80 мг
- 21% – плацебо

Нарушение функции почек:

- 3% – фебуксостат 30 мг
- 6% – фебуксостат 40/80 мг
- 13% – плацебо

- Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое 3-мес. исследование, фаза II.
- Пациенты с подагрой (n = 189), СКФ \geq 30 и $<$ 60 мл/мин, МК сыворотки \geq 8,0 мг/дл (480 мкмоль/л).
- Плацебо vs фебуксостат быстрого высвобождения 40 мг/сут (FBX IR 40) и 80 мг/сут (FBX IR 80) vs замедленного высвобождения 40 мг/сут (FBX XR 40) и 80 мг/сут (FBX XR 80).



- Фебуксостат эффективен и безопасен (частота нежелательных явлений сопоставима с плацебо) у пациентов с подагрой и ХБП.
- Препарат эффективен в любой форме.
- При медленном высвобождении вероятность приступов ниже.

Gunawardhana L. et al. Efficacy and safety of februxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. Arthritis Research & Therapy. 2018;20:99

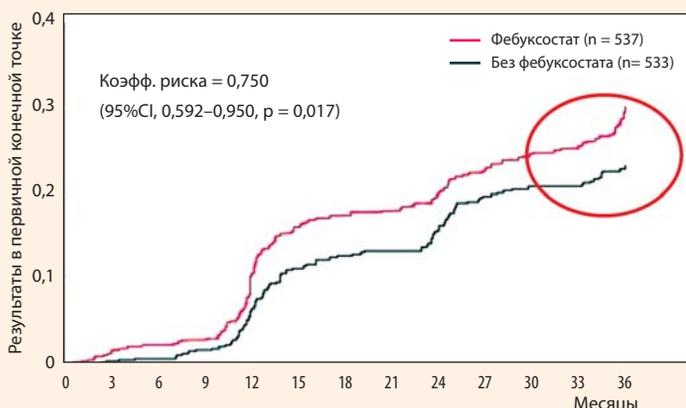
Нет сомнений, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) и подагрой остро нуждаются в коррекции уровня мочевой кислоты, поскольку гиперурикемия является фактором прогрессирования снижения скорости клубочковой фильтрации, также нарушение экскреции может приводить к нарастанию сывороточного уровня МК за счет недостаточного выведения и прогрессированию подагры. Неизбежно встает вопрос о выборе уратснижающей терапии. Во многих проведенных клинических исследованиях, в частности в выполненной на Тайване работе Н.В. Чоу с соавт. в рамках долгосрочной комплексной программы помощи пациентам с ХБП, было показано, что снижению прогрессирования ХБП и предотвращению назначения диализа в большей степени способствовало назначение фебуксостата и бензбромарона, чем аллопуринола [26].

Также Gunawardhana L. и соавт. были опубликованы результаты исследования, где сравнивалась эффективность и безопасность фебуксостата быстрого и медленно высвобождения для пациентов с почечной недостаточ-

ностью. По результатам через 3 месяца приема препарата в группах пациентов, получавших лечение фебуксостатом, достижение целевого уровня мочевой кислоты, $<$ 5,0 мг/дл, было значительно лучше, чем в группе плацебо ($p < 0,05$), и оба варианта препарата продемонстрировали одинаковую эффективность и безопасность [27].

Появились работы, результаты которых позволяют говорить о возможности назначения фебуксостата пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности. Например, Р.А. Юге с соавт. назначали фебуксостат пожилым пациентам (средний возраст $70,2 \pm 11,8$ года) с подагрой и расчетной СКФ $<$ 30 мл/мин/1,73 м², при этом у 31 пациента имелось хроническое поражение сосудов почек, у 18 ранее была проведена трансплантация почки. Суточная доза фебуксостата колебалась от 40 до 120 мг, при этом большая часть пациентов (75%) принимала препарат в средней рекомендуемой дозе 80 мг/сут, длительность приема составляла от 3 месяцев. Нормализация уровня мочевой кислоты коррелировала с уменьшением протеинурии и улучшением функции почек (повышением СКФ) [28].

Фебуксостат. Ренопротективное действие известно, а что с сердечно-сосудистой системой?



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Фебуксостат	537	515	473	429	399	372	341	315	289	263	237	211	185
Без фебуксостата	533	501	451	391	370	341	315	289	263	237	211	185	159

- Включено 1 070 пациентов.
- 537 получали фебуксостат.
- 533 – без фебуксостата.
- Средний возраст пациентов 65 лет.
- Срок наблюдения 36 месяцев.
- Применение фебуксостата было связано с достоверно меньшим количеством сердечно-сосудистой и почечной патологии

Kojima S. et al, Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY (FREED) investigators. Eur Heart J. 2019 Mar 7. pii: ehz119. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119

В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, проведенного в Японии, целью которого являлось оценить риск развития кардиоваскулярных осложнений и патологии почек при применении фебуксостата у пациентов с подагрой. Пациенты наблюдались в течение 36 месяцев, и в конечной точке уровень мочевой кислоты у

пациентов, получавших фебуксостат, составил $4,50 \pm 1,52$ мг/дл против $6,76 \pm 1,45$ мг/дл в группе сравнения ($p < 0,001$). При этом частота развития сердечно-сосудистой патологии в группе пациентов, которые получали фебуксостат, была значимо ниже, также реже встречалось поражение почек [29].

Лечение коморбидных заболеваний в клинической практике

- Начало уратснижающей терапии сразу после первого приступа.
- Необходимо стремиться к достижению целевого уровня мочевой кислоты (360 мкмоль/л для всех пациентов и 300 мкмоль/л для пациентов с тяжелой подагрой).
- По возможности – отказ от приема диуретиков.
- Оценка наличия сопутствующих заболеваний.
- Оценка сердечно-сосудистого риска.

Ranieri L. et al. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort. Arthritis Research & Therapy. 2018;20(1). doi:10.1186/s13075-018-1559-2

Известно, что диуретики влияют на уровень мочевой кислоты и повышают риск подагры, однако...

- 208 – аллопуринол (31,7% получали диуретики).
- 33 – фебуксостат (57,6% получали диуретики).
- Никаких различий с пациентами, получающими диуретики:
 - максимальные дозы уратснижающих препаратов те же,
 - достижение целевых показателей сыровоточного уровня мочевой кислоты столь же успешно

В определенной степени меняется подход к назначению у пациентов с подагрой мочегонных препаратов, по крайней мере при наличии абсолютных показаний к их применению. С одной стороны, известно, что диуретики влияют на уровень мочевой кислоты и могут не только утяжелять течение подагры, но и быть причиной ее дебюта. Тем не менее есть большое количество пациентов, которым нельзя отменить диуретики, и необходимо проводить уратснижающую терапию параллельно. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, которое показало, что диуретики не оказывают влияния на дости-

жение целевого уровня мочевой кислоты при назначении уратснижающих препаратов. В исследование, результаты которого были опубликованы Ranieri L. и соавт., было включено 245 пациентов: 208 получали аллопуринол (66 из них получали также диуретики – 31,7%), 35 человек принимали фебуксостат (19 из которых получали диуретики – 57,6%) и 2 получали бензбромарон. Не было выявлено значимых различий в достижении целевого уровня мочевой кислоты и дозах уратснижающих препаратов между пациентами, получающими и не получающими диуретическую терапию [30].

Мочевая кислота и сердечно-сосудистая система: подводя итоги

- Длительно существующая гиперурикемия является основным фактором риска развития подагры.
- Подагра является высокораспространенным заболеванием.
- Оксидантный стресс, индуцируемый метаболизмом образования мочевой кислоты, может потенцировать поражение эндотелия.
- Гиперурикемия может вызвать развитие дислипидемии, в частности повышать уровень липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.
- И подагра, и гиперурикемия могут влиять на сердечно-сосудистые исходы, причем если речь идет о подагре, то играет роль не только уровень мочевой кислоты, но и тяжесть заболевания, частота и длительность обострений.
- Эпидемиологические и наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что лечение подагры может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.
- При проведении клинических исследований и анализе их результатов важно учитывать, какую еще терапию получали пациенты, частоту и тяжесть приступов подагрического артрита и наличие сопутствующих заболеваний



Поступила/Received 13.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136-41 doi:10.1002/art.30520.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10(2):153-159. [Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of an epidemiological study ESSE-RF). *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2014;10(2):153-159.] (In Russ).
3. Li Q., Li X., Kwong J.S.-W., Chen H., Sun X., Tian H., & Li S. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMI Open.* 2017;7(6):e014928. doi:10.1136/bmjopen-2016-014928.
4. Billiet L., Doaty S., Katz J.D., Velasquez M.T. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol.* 2014;2014:852954. doi: 10.1155/2014/852954.
5. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов В.А. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. *Клин. геронтология.* 2006;2:29-33. [Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonov V.A. Clinical significance of metabolic syndrome in gout. *Klin. Gerontologia.* 2006;2:29-33.] (In Russ).
6. Clarson L., Chandratte P., Hider S., Belcher J., Heneghan C., Roddy E., & Mallen C. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2013;22(3):335-343. doi:10.1177/2047487313514895.
7. Kuo C.F., Grainger M.J., Mallen C., Zhang W., Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):210-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206410.
8. Singh J.A. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(4):631-634. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206432.
9. Zhao J., Chen H., Liu N., Chen J., Gu Y., Chen J. & Yang K. Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2017;26(12):2695-2699. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.012.
10. Zhou Y., Zhao M., Pu Z., Xu G. & Li X. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia. *Medicine.* 2018;97(49):e13108. doi:10.1097/md.00000000000013108.
11. Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62:3307-3315. doi: 10.2337/db12-1814.
12. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-15. doi: 10.1002/art.22466.
13. Kuwabara M., Borghi C., Cicero A.F.G., Hisatome I., Niwa K., Ohno M., Lanaspas M.A. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *International Journal of Cardiology.* 2018;261:183-188. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.045.
14. Feig D.I. & Johnson R.J. Hyperuricemia in Childhood Primary Hypertension. *Hypertension.* 2003;42(3):247-252. doi:10.1161/01.hyp.0000085858.66548.59.
15. Feig D.I., Soletsky B. & Johnson R.J. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension. *JAMA.* 2008;300(8):924. doi: 10.1001/jama.300.8.924.
16. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M. & Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research.* 2010;63(1):102-110. doi: 10.1002/acr.20344.
17. Perez-Ruiz F., Martínez-Indart L., Carmona L., Herrero-Beites A.M., Pijoan J.I. & Krishnan E. Tophaeous gout and high level of hyperuricemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;73(1):177-182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421.
18. Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного наблюдения. *Терапевтический архив.* 2017;89(5):10-9. doi: 10.17116/terarkh201789510-19. [Eliseev M.S., Denisov I.S., Markelova E.I. et al. Independent risk factors for development of severe cardiovascular complications in men with gout: results of a 7-year prospective observation. *Terapevticheski Arkhiv.* 2017;89(5):10-9. doi: 10.17116/terarkh201789510-19.] (In Russ).
19. Zhang C.-H., Huang D.-S., Shen D., Zhang L.-W., Ma Y.-J., Wang Y.-M. & Sun H.-Y. Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2016;38(4):1589-1595. doi: 10.1159/000443099.
20. Singh J.A. & Cleveland J.D. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat for the risk of atrial fibrillation in the elderly: a propensity-matched analysis of Medicare claims data. *European Heart Journal.* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz154.
21. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378:1200-1210. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011.
22. Choi H., Neogi T., Stamp L., et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.
23. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология.* 2018;12(4):42-6. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46. [Eliseev M.S. Cardiovascular safety of febuxostat. Review of CARES study. *Sovremennaya Revmatologia.* 2018;12(4):42-6. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.] (In Russ).
24. Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H., Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure.* 2013;16(1):15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132.
25. Zhang M., Solomon D.H., Desai R.J., Kang E.H., Liu J., Neogi T., & Kim S.C. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients with Gout Initiating Febuxostat versus Allopurinol: A Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033992.
26. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W. et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Nov 17. doi: 10.1093/ndt/gfx313.
27. Gunawardhana L. et al. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis Research & Therapy.* 2018;20:99.
28. Juge P.A., et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
29. Kojima S. et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events PrEvention Study (FREED) investigators. *Eur Heart J.* 2019 Mar 7;pii: ehz119. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
30. Ranieri L., Contero C., Peral M.-L., Calabiu I., Zapater P. & Andres M. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort. *Arthritis Research & Therapy.* 2018;20(1). doi:10.1186/s13075-018-1559-2.

Аденурик®

фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

Целевой уровень
следует поддерживать
на протяжении
всей жизни¹



Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.²

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-111017 от 11.10.2017.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой - головная боль; приступы подагры*; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-111017 от 11.10.2017. RU_ADE-03-2019_V1-print. Одобрено 01 июля 2019.

Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.
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**

Хроническая боль в пожилом возрасте:

ФОКУС НА САРКОПИНИЮ

А.В. НАУМОВ^{1,2}, В.И. МОРОЗ², Н.О. ХОВАСОВА^{1,2}, Т.М. МАНЕВИЧ², М.М.-Б. БАЛАЕВА¹, Д.В. ДЕМЕНОК², О.Н. ТКАЧЕВА^{1,2}

¹ 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

² Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Информация об авторах:

Наумов Антон Вячеславович – д.м.н., профессор кафедры болезней старения ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», заведующий лабораторией костно-мышечной системы Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник Федерального центра координации деятельности субъектов Российской Федерации по развитию организации оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия»; тел.: +7(926) 890-40-20; e-mail: nanton78@gmail.com; ORCID 0000-0002-6253-621X

Мороз Виктория Ивановна – младший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач отделения гериатрической терапии Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ранения Российской Федерации; тел.: +7(985) 516-09-51; e-mail: vikulya-moroz@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6040-1090
Ховасова Наталья Олеговна – к.м.н., доцент кафедры болезней старения ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(915) 004-43-00; e-mail: natashahov@mail.ru; ORCID 0000-0002-3066-4866

Маневич Татьяна Михайловна – к.м.н., заведующая отделением неврологии Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 675-88-02; e-mail: nadezda5775@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2196-1068

Балаева Мадина Магомед-Башировна – клинический ординатор кафедры болезней старения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследова-

тельский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926)722-77-82; e-mail: m.balaeva94@gmail.com; ORCID 0000-003-1969-8923

Деменок Дмитрий Викторович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, младший научный сотрудник Федерального центра координации деятельности субъектов Российской Федерации по развитию организации оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия»; тел.: +7(915) 213-18-52; e-mail: bigdiev@mail.ru; ORCID 0000-0002-9837-4224

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней старения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(985) 211-85-23; e-mail: ton@rgnkc.ru; ORCID 0000-0002-4193-688X

РЕЗЮМЕ

Хроническая боль среди пациентов старше 60 лет является одним из больших гериатрических синдромов и имеет большое прогностическое значение в отношении когнитивного, функционального и физического статуса. Одной из важных составляющих хронических болевых синдромов у пациентов пожилого возраста является потеря мышечной силы и массы – саркопения. Это было продемонстрировано собственным наблюдением 116 пациентов гериатрического отделения в возрасте 75,66±7,98 лет (110 женщин, 94,8%). Большинство пациентов имели совокупность нескольких гериатрических синдромов, среднее число кото-

рых составило 6,6. Среди них выявлены падения – 72 (62,1%), хроническая боль – 85 (73,3%), старческая астения – 51 (43,9%) и другие. В большинстве случаев хроническая боль была обусловлена остеоартритом. По данным динамометрии, среди пациентов с хроническим болевым синдромом в 45,9% случаях выявлено снижение мышечной силы, без такового – в 9,7% случаев. Таким образом, у пациентов с хронической болью, в отличие от пациентов без боли, установлена большая частота встречаемости снижения мышечной силы. Кроме того, была выявлена достоверно более низкая скорость ходьбы, что свидетельствует о не благоприятном прогнозе для пациентов старших возрастных групп.

Программы терапии саркопении и хронической боли у пациентов пожилого возраста содержат ряд доказательных позиций: лечебные упражнения, адекватное потребление калорий и белка, витамин D3, уменьшение числа лекарственных средств, хондроитина сульфат (Хондрогард®), глюкозамина сульфат (Сустагард® Артро). Данная программа, являясь мультикомпонентной, должна быть длительной и регулярной.

Ключевые слова: боль, хроническая боль, гериатрический синдром, динаопения, саркопения, физическое функционирование больных, остеоартрит, боль в спине, скелетно-мышечные заболевания, хондроитина сульфат (Хондрогард®), глюкозамина сульфат (Сустагард® Артро)

Для цитирования: Наумов А.В., Мороз В.И., Ховасова Н.О., Маневич Т.М., Балаева М.М.-Б., Деменок Д.В., Ткачева О.Н. Хроническая боль в пожилом возрасте: фокус на саркопению. *Медицинский совет*. 2019;12:106-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-106-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic pain in older people: FOCUS ON SARCOOPENIA

Anton V. NAUMOV^{1,2}, Viktoria I. MOROZ², Natalia O. KHOVASOVA^{1,2}, Tatyana M. MANEVICH², Madina M.-B. BALAEVA¹, Dmitri V. DEMENOK², Olga N. TKACHEVA^{1,2}

¹ 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

² Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 129226, Russia, Moscow, Pervaya Leonova Str., 16

Author credentials:

Naumov Anton Vyacheslavovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Aging-Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», Head of Laboratory of Musculoskeletal System, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center» Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Senior Researcher, Federal Center for Coordination of Activities of the Subjects of the Russian Federation for Organizational Development of Medical Care in Geriatrics Profile; Tel.: +7 (926) 890-40-20; e-mail: nanton78@gmail.com; ORCID 0000-0002-6253-621X

Moroz Viktoria Ivanovna – Junior Researcher, Laboratory of Musculoskeletal System Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Physician of Department

of Geriatric Therapy, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(985) 516-09-51; e-mail: vikulya-moroz@yandex.ru; ORCID 0000-0001-6040-1090

Khovasova Natalia Olegovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Aging-Associated Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher, Laboratory of Musculoskeletal System, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (915) 004-43-00; e-mail: natashahov@mail.ru; ORCID 0000-0002-3066-4866

Manevich Tatyana Mikhailovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Neurology

Department, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (903) 675-88-02; e-mail: nadezda5775@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2196-1068

Balaeva Madina Magomet-Bashirovna – Resident Medical Practitioner, Chair for Aging-Associated Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (926) 722-77-82, e-mail: m.balaeva94@gmail.com ORCID 0000-003-1969-8923

Demенок Dmitri Viktorovich – Radiologist, Radiology Department, Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Junior Researcher, Federal Center for Coordination of Activities of the Subjects of the Russian Federation for Organizational Development of

Medical Care in Geriatrics Profile;
Tel.: +7(915) 213-18-52; e-mail: bigdiev@mail.ru; ORCID 0000-0002-9837-4224
Tkacheva Olga Nikolaevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Aging-Associated Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution

of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of Autonomous Structural Subdivision «Russian Gerontological Research and Clinical Center», Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(985) 211-85-23; e-mail: ton@rgnkc.ru; ORCID 0000-0002-4193-688X

ABSTRACT

Chronic pain among the elderly aged 60 years and above is one of the «big» geriatric syndromes, and has great prognostic significance in relation to cognitive, functional and physical status.

The loss of muscle strength, mass (sarcopenia) is one of the important components of chronic pain syndromes in elderly patients. Pathological findings were demonstrated by own observation of 116 patients in the geriatric unit aged 75,667.98 years (110 women, 94.8%). Most patients had a combination of several geriatric syndromes, an average of which accounted for 6.6. Among them, there were falls – 72 (62.1%), chronic pain – 85 (73.3%), senile asthenia – 51 (43.9%), etc. In most cases, chronic pain was due to osteoarthritis. According to the dynamometry data, a decrease in muscle strength was found in 45.9% of cases, without chronic pain syndrome in 9.7% of cases among patients with chronic pain syndrome. Thus, prevalence rates of decreased muscle strength were higher in patients with chronic pain, than in patients without pain. In addition, a significantly lower walking speed was found, which indicates a poor prognosis in patients of older age groups.

Sarcopenia and chronic pain treatment programs for elderly patients contain a number of evidence points: therapeutic exercises, adequate intake of calories and protein, vitamin D₃, reduction of the number of drugs, chondroitin sulfate (Chondrogard), glucosamine sulfate (Sustagard Artro). This program, being multicomponent, should be long and regular.

Keywords: pain, chronic pain, geriatric syndrome, dinopenia, sarcopenia, physical functioning of patients, osteoarthritis, back pain, musculoskeletal diseases, chondroitin sulphate (Chondroguard®), glucosamine sulphate (Sustaguard® Artro)

For citing: Naumov A.V., Moroz V.I., Khovasova N.O., Manevich T.M., Balaeva M.M.-B., Demenok D.V., Tkacheva O.N. Chronic pain in older people: focus on sarcopenia. *Meditinsky Sovet.* 2019;12:106-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-106-114>.

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

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Хроническая боль среди пациентов старше 60 лет является одним из больших гериатрических синдромов и имеет большое прогностическое значение в отношении когнитивного, функционального и физического статуса.

Наибольшее значение имеет влияние хронической боли на риск летального исхода. Так, в метаанализе Macfarlane G.J. et al. (2017), относительный риск (ОР) смерти от всех причин при наличии болевых синдромов составил 2,43 (95 ДИ 2,17–2,72), при этом в структуре причин смертности ОР кардиоваскулярных причин был 1,63 (95 ДИ 0,98–2,70), респираторных – 1,70 (95ДИ 0,45–6,45), онкологических – 1,51 (95 ДИ 1,06–2,13) [1].

Оценка распространенности хронической боли в старших возрастных группах представляется сложной задачей по причине крайней разнородности и гетерогенности включенных популяций в исследовательский анализ, которые демонстрируют встречаемость в интервале 27–86% [2–6].

Более высокую распространенность демонстрируют исследования, включающие популяцию интернатов и гериатрических госпиталей, менее высокие цифры – исследования, оценивающие общую популяцию лиц в возрастном интервале 60–110 лет.

Оценка средней продолжительности хронической боли у пациентов старших возрастных групп также явля-

ется крайне вариабельной. Ряд авторов указывает сроки 3–6 лет [7–9], однако отдельные клинические наблюдения в гериатрической практике указывают длительное течение хронической боли до 25–30 лет.

Механизмы развития и патогенез хронической боли у пациентов старших возрастных групп имеют ряд особенностей. С одной стороны, патогенетические механизмы обусловлены физиологическими изменениями у пожилых людей, такими как уменьшение количества нейротрансмиттеров, (гамма-аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин и ацетилхолин), уменьшение количества периферических ноцицептивных нейронов, увеличение болевого порога и снижение синтеза эндогенных опиоидов. С другой – причиной боли является гомеостеноз при старении, который заключается в потере гомеостатического резерва различных систем органов, проявляющегося как снижение функции печени и почек, уменьшение мышечной массы, что приводит к увеличению риска падений, снижению аппетита, нарушениям сна, депрессии, гериатрическому делирию, возбуждению и в целом к утяжелению тяжести старческой астении [10].

Наиболее частыми причинами хронической боли у пожилых пациентов являются скелетно-мышечные заболевания вследствие дегенеративных изменений позвоночника и остеоартрита. Другими распространенными причинами являются нейропатия, ишемическая боль, боль при онкологических заболеваниях и при неко-

торых видах терапии последних [11]. Следует отметить, что среди пожилых женщин одной из распространенных причин хронической боли являются компрессионные переломы тел позвонков при остеопорозе.

Как уже упоминалось выше, хроническая боль у пожилых связана с увеличением частоты неблагоприятных исходов, в том числе функциональных нарушений, падений, депрессии и нарушений сна.

Лечение боли у пожилых людей значительно отличается от такового у более молодых людей. Сопутствующие хронические заболевания затрудняют оценку и лечение боли у пожилых людей. Кроме того, пожилые люди по-разному реагируют на различные методы лечения, обычно с меньшей эффективностью и более тяжелыми побочными реакциями, включая дополнительные риски полипрагмазии и зависимости. В дополнение к этому большинство пожилых людей, проживающих в домах престарелых, имеют некоторую степень когнитивных нарушений, которые влияют на их способность сообщать о боли, что приводит к неадекватной оценке и лечению боли [12]. Отсутствуют научно обоснованные руководства по лечению хронической боли у пожилых людей, поскольку исследования, как правило, в большей степени ориентированы на молодых людей.

Одной из важных составляющих хронических болевых синдромов у пациентов пожилого возраста является потеря мышечной силы и массы, т.н. динопения (снижение мышечной силы) и саркопения соответственно.

САРКОПЕНИЯ

Впервые изменения мышечной ткани с возрастом были описаны еще Гиппократом, а первая научная публикация опубликована в 1931 г. М. Кричли, где представлено инволюционное изменение всей мышечной ткани как истощение мышечных волокон [13]. Однако термин «саркопения» был предложен лишь в 1989 г. И. Розенбергом [14].

Определение саркопии как возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы, было представлено в руководстве по геронтологии в 2005 г. [15].

В конце 90-х гг. прошлого столетия Центр контроля и профилактики заболеваний в США опубликовал отчет о заболеваемости прошедшего десятилетия, где указал саркопению как один из пяти факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [16].

Эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют распространенность саркопии в популяции старше 60 лет на уровне 30% [17]. У пациентов с саркопией на 60% увеличивается риск госпитализации и на 60–70% – риск падений [18, 19].

Наиболее точное определение, отражающее современное понимание проблемы утраты мышечной силы и массы, представлено Европейской рабочей группой по изучению саркопии в пожилом возрасте в рамках Европейского гериатрического общества [EWGSOP2, 2018].

Саркопения является прогрессирующим и генерализованным заболеванием скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность.

Это определение обосновывает необходимость разработки клинических инструментов скрининга, диагностики, профилактики и лечения саркопии в общеклинической практике, а также учета данного гериатрического синдрома в терапии хронической боли у пациентов старших возрастных групп.

Патофизиологические изменения при саркопии вызваны эндокринными нарушениями (недостаточность витамина D, тестостерона, эстрогенов и других факторов роста) и каскадом воспалительных реакций, опосредованных транскрипционным фактором NF-κB.

В своем определении 2018 г. EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People) использует

● **Таблица 1.** Характеристика статуса мышечной ткани у пациентов с гериатрическими синдромами

● **Table 1.** Characteristics of muscular tissue status in patients with geriatric syndromes

		Пациенты с хронической болью (n=85)	Пациенты без боли (n=31)
Средний балл по Sarc-F		4,25 ± 2,19*	1,86 ± 2,11
Мышечная сила	Динамометрия у мужчин, кг	30,5 ± 9,49	34,5 ± 10,61
	Динамометрия у женщин, кг	19,86 ± 8,23	22,2 ± 4,42
	Число пациентов, у которых выявлено снижение мышечной силы	39 (45,89%)*	3 (9,7%)
Тест с подъемом со стула	Число пациентов, у которые не выполнили тест	23 (27,1%)*	4 (12,9%)
	Среднее время выполнения теста, сек	20,9 ± 14,68*	12,62 ± 3,89
	Тест выполнен более чем за 30 сек	9 (10,6%)	0
Скорость ходьбы, м/с		0,59 ± 0,34*	0,71 ± 0,15
Средний балл КБТФФ		6,15 ± 3,01*	8,55 ± 3,12

* p<0,05.

низкую мышечную силу в качестве основного параметра саркопении; мышечная сила в настоящее время считается наиболее надежной мерой мышечной функции.

Для скрининга саркопении EWGSOP2 предлагает использовать опросник SARC-F, который состоит из пяти простых вопросов (самооценка мышечной силы, помощь при ходьбе, возможность подъема со стула, подъем по лестнице, частота падений) с тремя возможными вариантами ответов (нетяжело, немного тяжело, очень тяжело). При сумме баллов ≥ 4 тест считается положительным [20]. Мышечная сила оценивается с помощью кистевой динамометрии. Для определения низкой мышечной силы были предложены следующие пороговые значения динамометрии: менее 27 кг для мужчин и менее 16 кг для женщин. Из-за простоты использования кистевая динамометрия рекомендуется для повседневного использования в клинической практике.

В качестве оценки мышечной силы нижней конечности используется тест с подъемами со стула. При проведении данного теста оценивается количество времени, которое потребовалось пациенту для 5 подъемов со стула без помощи.

В клинической практике наиболее широко используемым инструментом для оценки физической работоспособности является измерение скорости походки. Тест удобен тем, что для его проведения требуется только ровный пол без препятствий. Скорость ходьбы $< 0,8$ м/с характеризуется как низкая мышечная функция.

Скорость ходьбы может быть выполнена отдельно или как часть тестовой батареи, наиболее популярной из которых является краткая батарея тестов физической активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB). SPPB – это тест, включающий оценку скорости ходьбы (4 м), проверку равновесия и тест с подъемом со стула. Эти тесты фокусируются на функции нижних конечностей, поскольку последние, как было показано, коррелируют с мобильностью, инвалидностью и исходами пациентов, включая госпитализацию, институционализацию и смертность. Максимальная сумма баллов за данный тест составляет 12. Участники, получившие оценку ≤ 8 баллов, были описаны как имеющие плохую физическую работоспо-

● **Таблица 2.** Относительный риск саркопении и снижения физического функционирования пожилых пациентов при низкой концентрации витамина D в сыворотке крови

● **Table 2.** Relative risk of sarcopenia and decrease in physical functioning of elderly patients with low serum vitamin D level

Состояние	Относительный риск (95 ДИ) при недостаточности	Относительный риск (95 ДИ) при дефиците
Саркопения	2,10 (0,89–5,4)	2,38 (0,54–8,99)
Саркопения или смерть	1,84 (1,06–3,22)	3,19 (1,54–6,57)
Низкая мышечная масса	2,01 (1,02–4,01)	2,52 (0,76–7,59)
Снижение скорости ходьбы	1,53 (0,71–3,40)	1,67 (0,53–4,85)

способность [Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Старческая астенция». 2018; 8-9].

ВЗАИМОСВЯЗЬ САРКОПЕНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Последние годы хроническая скелетно-мышечная боль (боль в спине вследствие дегенеративных изменений позвоночника, боли в суставах вследствие остеоартрита) в пожилой популяции рассматривается во взаимосвязи с развитием и прогрессированием саркопении [21, 22].

Компоненты костно-мышечной системы тесно связаны общими генетическими факторами (имеют единое мезенхимальное происхождение), которые могут влиять на возрастные изменения скелетных мышц, костей и хрящей [23]. Накопление мутаций в стволовой мезенхимальной клетке к пожилому возрасту приводит к созреванию функционально-активной специализированной клетки (хондроцит, миоцит, остеоцит) с активированным воспалительным каскадом. Кроме того, механические воздействия, особенно сила скелетных мышц, влияют на потерю костной и хрящевой массы при старении [24, 25].

У пожилых мужчин с ОА тазобедренного сустава значительно ниже площадь поперечного сечения бедренной кости и мышц таза на стороне наиболее сильно пораженного сустава по сравнению с противоположным суставом [26], а у пожилых женщин с ОА коленного сустава снижена мышечная масса нижней конечности по сравнению с женщинами того же возраста и пола, но без ОА [27]. В другой работе было показано, что сниженная сила разгибателей коленного сустава достоверно коррелирует с интенсивностью боли в колене [28], а изометрическая сила четырехглавой мышцы была ниже у пожилых людей с болью в коленном суставе, по сравнению с таковыми без нее, частично из-за снижения мышечной активации [29]. Кроме того, более высокий риск падений отмечается у пациентов с диагностированным остеоартритом [30].

Ряд авторов приходит к заключению, что сами по себе структурные изменения суставов и/или позвоночника, болевой синдром при последних приводят к снижению физической активности пациентов, что влияет на прогрессирование саркопении [31].

Кроме того, наиболее частыми полиморбидными заболеваниями пациентов пожилого возраста являются сердечно-сосудистые болезни в сочетании с остеоартритом и/или дегенеративными изменениями позвоночника. Прием статинов, необходимость которых при ССЗ не вызывает сомнений, также может усугублять функциональное состояние мышечной ткани, приводя к развитию митохондриальной дисфункции миоцитов, что способствует снижению силы и мышечной массы [32, 33]. Однако стоит признать, что ряд гериатрических исследований не нашли существенных различий в выполнении краткой батареи тестов физического функционирования между больными, принимающими и не принимающими статины [34].

Другим общим патогенетическим механизмом хронической боли и саркопении можно выделить недостаточность или дефицит витамина D₃.

Роль витамина D₃ в развитии и прогрессировании большинства гериатрических синдромов, включая старческую астению, саркопению и пр., не вызывает сомнений [35]. В настоящее время роль витамина D₃ в гериатрической практике обсуждается с точки зрения противовоспалительного эффекта адекватной концентрации в сыворотке крови [36] и влияния на функциональную активность теломераз, влияющих на величину теломер [37]. В отношении саркопении убедительно доказано, что снижение концентрации витамина D₃ в сыворотке крови приводит к снижению репаративных процессов в мышечной ткани [38].

Метаанализ 81 исследования выявил достоверно более низкие концентрации витамина D₃ у пациентов с хроническими болевыми синдромами [39]. А систематический анализ Wu Z. (2016) показал, что дополнительный прием витамина D₃ способствовал снижению риска боли более чем на 40% [40].

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Было обследовано 116 пациентов гериатрического отделения в возрасте 75,66 ± 7,98 лет (110 женщин, 94,8%).

Критерии включения: пациенты в возрасте 60 лет и старше, госпитализированные в гериатрическое отделение в течение календарного месяца. Критерии невключения: возраст менее 60 лет, онкологические заболевания, болезни крови, повышение температуры тела более 37 °С, необходимость паллиативной помощи, злоупотребление алкоголем: в среднем ≥ 20 г чистого этанола в день, психические заболевания.

Всем пациентам проведены общеклиническое исследование и комплексная гериатрическая оценка (методика описана в клинических рекомендациях Минздрава РФ «Старческая астения»).

Характеристика статуса мышечной ткани у пациентов с гериатрическими синдромами оценивалась согласно Европейскому консенсусу по саркопении 2018 г. и включала валидизированный опросник SARC-F, оценку мышечной силы по динамометрии и тесту вставания со стула [41].

Среднее число гериатрических синдромов составило 6,6. Среди них выявлены падения – 72 (62,1%), хроническая боль – 85 (73,3%), старческая астения – 51 (43,9%), сенсорные дефициты – 68 (58,6%), полипрагмазия – 55 (47,4%), страх падений 49 (42,2%), нарушения баланса – 75 (64,7%) и походки – 42 (36,2%), патология стопы – 8 (6,9%), когнитивные нарушения – 46 (39,7%), депрессия – 16 (13,8%), недержание мочи – 42 (36,2%), головокружение – 42 (36,2%), ортостатическая гипотония – 9 (7,8%). 54 (63,5%) пациента имели боль умеренной интенсивности, 19 (22,4%) – сильную боль. У каждого четвертого человека боль локализовалась в поясничном отделе позвоночника, у половины – в крупных суставах. В большинстве случаев хроническая боль была обусловлена остеоартритом.

Выявлены существенные отличия в тестах физического функционирования у пациентов с и без хронического

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита
и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия**^{1,2,3,4}:
схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия**⁵:
пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения 1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09

СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама

1. М.И.Удовика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В. Наумов, М.Н. Шаров, Н.О. Ховасова, Ю.С. Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В. Васильева, А.В. Никитин, Е.Ф. Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом». Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., Спб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19



болевого синдрома (табл. 1), что свидетельствует о большем снижении мышечной силы у пациентов с болью. По данным динамометрии, среди пациентов с хроническим болевым синдромом в 45,9% случаях выявлено снижение мышечной силы, без такового – в 9,7% случаев.

Наибольшее прогностическое значение в гериатрической практике имеет оценка скорости ходьбы. Так, у пациентов с болью скорость ходьбы составила 0,59 м/с, без боли – 0,71 м/с ($p < 0,05$). По данным White D.K. [42], скорость ходьбы менее 0,8 м/с свидетельствует о снижении мобильности и развитии зависимости от посторонней помощи в течении, следующих 2 лет.

Таким образом, в ходе анализа установлено возрастание интенсивности боли по мере снижения физического функционирования пациентов. При этом у пациентов с хронической болью, в отличие от пациентов без боли, установлена большая частота встречаемости снижения мышечной силы и достоверно более низкая скорость ходьбы, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для пациентов старших возрастных групп.

СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОПЕНИЕЙ

Программы терапии саркопении и хронической боли у пациентов пожилого возраста достаточно похожи и содержат ряд доказательных позиций. Наиболее общие рекомендации можно представить следующими позициями:

- 1. Лечебные упражнения** (аэробные и направленные на растяжение мышц и тренировку выносливости) – применимо к остеоартриту, боли в спине, саркопении.
- 2. Адекватное потребление калорий и белка** – применимо к саркопении, имеет доказательство в отношении профилактики остеопороза и остеоартрита.
- 3. Витамин D₃** – применимо к остеоартриту, боли в спине, саркопении.
- 4. Уменьшение числа лекарственных средств**, применяемых пожилыми пациентами (депрескрайбинг, согласно критериям Beers и Стоп-Старт-критериям) – применимо к саркопении, профилактике остеопороза.
- 5. Хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат** – применимо к остеоартриту, имеют доказательства в отношении саркопении.

Выполнение физических упражнений в течение минимум 20 минут в неделю значительно повышает мышечную и костную массу, силу, снижает функциональные ограничения, предотвращает падения и переломы у пожилых людей [43]. Физические нагрузки – существенная составляющая терапии саркопении, поскольку было доказано, что непродолжительные силовые нагрузки повышают способность мышечной ткани синтезировать белок [44]. В ходе метаанализа, включившего 37 исследований, оценивали влияние физических упражнений на мышечную массу у пожилых людей, в 82,8% исследований мышечная сила и масса увеличилась с помощью физических упражнений [45]. Аэробные упражнения стимулируют активность митохондрий, снижают инсулиноре-

зистентность и уровень окислительного стресса [46]. В одном исследовании убедительно показана роль регулярной физической активности на функцию теломераз и размер теломер [47].

Эксперты ESCO рекомендуют потребление белка с пищей 1,2 г/кг массы тела в день, как минимум 20–25 г чистого белка в каждой порции. Эксперты ESPEN и PROT-AGE рекомендуют такое же потребление белка для здоровых людей старшего возраста, от 1,2 до 1,5 г/кг массы тела в день, а для пациентов с тяжелыми заболеваниями и недостаточным питанием – свыше 2 г/кг/сут [48].

Поддержание рекомендуемой (30 нг/мл и более) дозы витамина D₃ в сыворотке крови является значимой врачебной интервенцией в отношении потери силы, массы и функции мышечной массы. Так, 3-летнее проспективное исследование достоверно доказало роль недостаточности и дефицита витамина D₃ для увеличения риска саркопении и снижения физического функционирования больных (табл. 2) [49].

Результаты исследования PROVIDE показали, что комплексная программа, включающая регламентированную физическую активность, специализированное питание, в состав которого входили витамин D, белок, лейцин, жир, витамины и минералы, за 13 недель наблюдения в 18 европейских центрах привела к увеличению мышечной массы и силы [50].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCO) рекомендует использовать SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, симптоматические медленно действующие лекарственные средства против остеоартрита), включая глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС), в качестве терапии первой линии при остеоартрите коленного сустава [51].

Изучение доказательств запатентованного микрокристаллического ГС (мГС) в дозе 1500 мг один раз в день демонстрирует превосходство над другими препаратами ГС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и режимами дозировки [52].

Хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат – наиболее изученные полисахаридные молекулы из группы SYSADOA с уровнем доказательности 1А в лечении ОА, они необходимы для регенерации мышечной ткани и профилактики саркопенических метаморфоз.

Регенерация мышц сопровождается слиянием миобластов с образованием многоядерных миотрубочек (миофибриллы), осуществляющих процессы сокращения – расслабления. Уровень внеклеточного ХС в дифференцирующихся миообластах (линия миотрубочек C2C12) резко снижается на стадии обширного образования синцитиальных миотрубочек. Принудительное снижение уровня ХС во внеклеточном матриксе усиливает миогенную дифференцировку *in vitro*. Характерное для регенерации уменьшение уровня ХС во внеклеточном матриксе происходит посредством клеточного механизма, включающего активизацию фермента гиалуроназы HYAL1, стимулирующего деградацию гиалуронана и ХС [53]. Протеогликианы на основе ХС присутствуют в системе

поперечных канальцев скелетных мышц и образуют структурную матрицу, поддерживающую форму мышцы. ХС-протеогликановая матрица противостоит осмотическому давлению, присутствующему в мышечных клетках, препятствуя разрушению Т-канальцев миотрубочек [54].

Ингибирование ХС и ГС воспалительного сигнального пути ФНО α /NF- κ B уменьшает дистрофические изменения в хрящах [55] и мышцах (посредством ингибирования NF- κ B в миофибриллах) [56]. Это замедляет апоптоз клеток хрящевой ткани, тем самым сохраняется объем хряща и улучшается дифференцировка миоцитов, способствуя увеличению массы мышц и, следовательно, их силы [57, 58]. Влияние сульфатированных полисахаридных молекул на миогенную дифференцировку обсуждается с конца прошлого века [59]. Однако лишь исследования последних лет позволили установить, что молекулы ХС и ГС ускоряют и улучшают качество регенеративных процессов в тканях мышц и связок [60].

В клиническом исследовании пероральный прием ГС в дозе 1500 мг/сут в течение 12 недель вместе с физическими тренировками не только уменьшал болевой синдром у больных женщин с остеоартритом коленного сустава, но и привел к увеличению мышечной силы. Отмечено увеличение максимальной работы concentрических мышц на 0,24 Дж/кг по сравнению с плацебо (95% ДИ 0,06–0,42; $p=0,01$) [61].

Несомненно, требуются дальнейшие исследования влияния ХС и ГС на состояние мышечной ткани у больных с саркопенией старших возрастных групп. Однако, уже применяя ХС/ГС по прямым показаниям терапии болевого синдрома в суставах вследствие остеоартрита (в т.ч. при болях в спине при остеохондрозе и поражениях

фасеточных суставов), можно рассчитывать на плейотропность эффекта, направленность которого связана с улучшением регенерации мышечной ткани и снижением скорости патогенетических механизмов прогрессирования саркопении (уменьшение интенсивности воспаления в мышечной ткани).

Целевая группа ESCO выступает за дифференциацию микрокристаллического ГС (мГС) с другими препаратами глюкозамина. Долгосрочные клинические испытания и исследования в реальной жизни показывают, что мГС может задерживать комплексные структурные изменения, предполагая потенциальную выгоду за пределами контроля симптомов при использовании на ранних стадиях управления ОА коленного сустава [62].

Примером качественных субстанций ХС и ГС являются концентрированные до 99% действующего вещества высокоочищенные субстанции с оптимальным индексом сульфатирования. К ним можно отнести препараты, произведенные из фармацевтической субстанции (зарегистрированные в европейской фармакопее), производства «Биоиберики С.А.У. Испания» (ХС – Хондрогард®, ГС – Сустагард® Артро).

Таким образом, при планировании терапии хронической боли у пациентов старше 60 лет необходимо изучить индивидуальный риск вероятности саркопении. Программа терапии должна быть мультикомпонентной и включать методы физической терапии больных, витамин D, фармацевтические субстанции ХС и ГС, проведение депрескрайбинга с целью уменьшения полипрагматии, употребление адекватного количества белка и жесткий контроль потребляемых калорий.



Поступила/Received 11.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Macfarlane G.J., Barnish M.S., Jones G.T. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76:1815-1822.
- Patel K.V., Guralnik J.M., Dansie E.J., Turk D.C. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 national health and aging trends study. *Pain*. 2013;154:2649-57.
- Docking R.E., Fleming J., Brayne C., Zhao J., Macfarlane G.J., Jones G.T. Epidemiology of back pain in older adults: prevalence and risk factors for back pain onset. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1645-55.
- Yu H.Y., Tang F.I., Kuo B.I., Yu S. Prevalence, interference, and risk factors for chronic pain among Taiwanese community older people. *Pain Manag Nurs*. 2006;7:2-11.
- Jakobsson U. The epidemiology of chronic pain in a general population: results of a survey in southern Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:421-429.
- Larsson C., Hansson E., Sundquist K., & Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2016;46(4):317-325.
- Wilkie R., Tajar A., McBeth J. The onset of widespread musculoskeletal pain is associated with a decrease in healthy ageing in older people: a population-based prospective study. *PLoS One*. 2013;8:59858.
- Leung Y.Y., Teo S.L., Chua M.B., Raman P. Liu C. Chan A. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16:693-700.
- Van Hecke O. Torrance N. Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111:13-18.
- Shega J.W., Dale W., Andrew M., Paice J., Rockwood K., Weiner D.K. Persistent pain and frailty: a case for homeostasis. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:113-117.
- Dziechciaż M., Balicka-Adamik L., Filip R. The problem of pain in old age. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20:35-38
- Lints-Martindale A.C., Hadjivastropoulos T., Lix L.M., Thorpe L. A comparative investigation of observational pain assessment tools for older adults with dementia. *Clin J Pain*. 2012;28:226-237
- Critchley M. The neurology of old age. *Lancet*. 1931;217:1331-1337.
- Rosenberg I.H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*. 1997;127(5):990-991.
- Ундрицов В.М., Ундрицов И.М., Серова Л.Д. *Возрастные изменения мышечной системы. Руководство по геронтологии.* Под ред. акад. Шабалина В.Н. 2005:486-499. [Undritsov V.M., Undritsov I.M., Serova L.D. Age-related changes in the muscular system. Guide for gerontology under the editorship of Academician Shabalina V.N., 2005:486-499.] (In Russ).
- Kamimoto L.A., Easton A.N., Maurice E., Husten C.G., Macera C.A. Surveillance for Five Health Risks Among Older Adults. United States, 1993-1997. CDC MMWR Surveillance Summaries, Dec 17, 1999;48(SS08):89-130.
- Cruz-Jentoft A.J., Landi F., Schneider S.M., Zúñiga C., Arai H., Boirie Y., et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-759.
- Zhang X., Zhang W., Wang C., Tao W., Dou Q., Yang Y. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1): 188.
- Bianchi L., Abete P., Bellelli G., Bo M., Cherubini A., Corica F. et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia, identified according to the EWGSOP definition and diagnostic algorithm, in hospitalized older people: the GLISTEN study. *J Gerontol*. 2017;72(11):1575-158.
- Malmstrom T.K., Miller D.K., Simonsick E.M. et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:28-36.

21. Sakai Y, Matsui H, Ito S, et al. Sarcopenia in elderly patients with chronic low back pain. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017;3(4):195-200.
22. De Ceuninck F., Fradin A., Pastoureau P. Bearing arms against osteoarthritis and sarcopenia: when cartilage and skeletal muscle find common interest in talking together. *Drug Discov Today*. 2013.
23. Karasik D., Kiel D.P. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. *Bone*. 2010;46:1226-1237.
24. Burr D.B. Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1547-1551.
25. Brandt K.D., Dieppe P., Radin E.L. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:531-559.
26. Arokoski M.H., Arokoski J.P., Haara M., Kankaanpaa M., Vesterinen M., Niemitukia L.H.. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:2185-95.
27. Toda Y., Segal N., Toda T., Kato A., Toda F. A., decline in lower extremity lean body mass per body weight is characteristic of women with early phase osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2000;27:2449-2454.
28. Zhai G., Blizzard L., Srikanth V., Ding C., Cooley H., Cicuttini F. Correlates of knee pain in older adults: Tasmanian older adult Cohort study. *Arthritis Rheum*. 2006;55:264-271.
29. O'Reilly S.C., Jones A., Muir K.R., Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:588-594.
30. Nevitt M.C., Cummings S.R., Kidd S., Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls: a prospective study. *J Am Med Assoc*. 1989;261:2663-2668.
31. Scott D., Blizzard L., Fell J., Jones G. A prospective study of the associations between self-reported pain, radiographic osteoarthritis and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Arthritis Care Res*. 2011.
32. Phillips P.S., Haas R.H., Bannykh S., Hathaway S., Gray N.L., Kimura B.J. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:581-585.
33. Scott D., Blizzard L., Fell J., Jones G. Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM*. 2009;102:625-633.
34. Krishnan G.M., Thompson P.D. The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:324-328.
35. Hernández Morante J.J., Gómez Martínez C., Morillas-Ruiz J.M. Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. *Nutrients*. 2019;11(1):102.
36. Gaksch M., Jorde R., Grimnes G., Joakimsen R., Schirmer H., Wilsgaard T. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0170791.
37. Pusccheddu I., Farrell C., Di Pierro A. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(11):1661-1678.
38. Scimeca M., Centofanti F., Celi M. Vitamin D Receptor in Muscle Atrophy of Elderly Patients: A Key Element of Osteoporosis-Sarcopenia Connection. *Aging Dis*. 2018;9(6):952-964.
39. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018;21:1-16.
40. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(7):415-427.
41. Cruz-Jentoft A.J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2018.
42. White D.K., Neogi T., Nevitt M.C., Peloquin C.E., Zhu Y., Boudreau R.M. et al. Trajectories of gait speed predict mortality in well-functioning older adults: the Health, Aging and Body Composition study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Science*. 2012;68(4):456-464.
43. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*, 2018;15(3):21-27. [N.G. Mokrysheva, Yu.A. Krupinova, V.L. Volodicheva, S.S. Mirnaya, G.A. Melnichenko. Sarcopenia through the eyes of an endocrinologist. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2018;15(3):21-27.] (In Russ).
44. Yarasheski K.E. Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *J Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2003;58(10):918-922.
45. Beaudart C. Outcomes of the IOF-ESCEO sarcopenia working groups. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer, 2018:77-78.
46. Saggini R., Carmignano S.M., Cosenza L. et al. Sarcopenia in Chronic Illness and Rehabilitative Approaches, Frailty and Sarcopenia. IntechOpen.
47. Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F., Tinsley G.M., Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017;8(27):45008-45019.
48. Hirschfeld H.P., Kinsella R., Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos. Int*. 2017;28(10):2781-2790.
49. Conzade R., Grill E., Bischoff-Ferrari, H.A. et al. Vitamin D in Relation to Incident Sarcopenia and Changes in Muscle Parameters Among Older Adults: The KORA-Age Study. *Calcif Tissue Int*. 2019.
50. Verlaan S., Maier A.B., Bauer J.M., Bautmans I., Brandt K., Donini L.M. et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. *Clinical Nutrition*. 2018;37(2):551-557.
51. Bruyère, Olivier et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 44, 3:253-26.
52. Rovati L.C., Girolami F., Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4:167-180.
53. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Шостак Н.А., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-124. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shostak N.A., Rudakov K.V. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulphate and glucosamine sulphate in sarcopenia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(1):117-124.] (In Russ).
54. Davis A.K., Carlson S.S. Proteoglycans are present in the transverse tubule system of skeletal muscle. *Matrix Biol*. 1995;14(8):607-621.
55. Stabler T.V., Huang Z., Montell E., Vergés J., Kraus V.B. Chondroitin sulphate inhibits NF-κB activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017, 25, 1.
56. Le N.H., Kim C.S., Park T., et al. Quercetin protects against obesity-induced skeletal muscle inflammation and atrophy. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:834294.
57. Fioravanti A., Collodel G. In Vitro Effects of Chondroitin Sulfate. *Advances in Pharmacology*. 2006; 53:449-465.
58. Takeuchi S., Nakano S.I., Nakamura K., Ozoe A., Chien P., Yoshihara H. et al. Roles of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in fibrogenic/adipogenic differentiation in skeletal muscle tissues. *Experimental Cell Research*. 2016;347(2):367-377.
59. Hutchison C.J., Yasin R. Developmental changes in sulphation of chondroitin sulphate proteoglycan during myogenesis of human muscle cultures. *Dev Biol*. 1986;115(1):78-83.
60. Taşkesen A., Ataoğlu B., Özer M., Demirkale İ., Turanlı S. Glucosamine-chondroitin sulphate accelerates tendon-to-bone healing in rabbits. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2015;26(2):77-83.
61. Petersen S.G., Beyer N., Hansen M., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011; 92(8):1185-93.
62. Reginster J.L., Bruyere O., Cooper C. Different glucosamine sulfate products generate different outcomes on osteoarthritis symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2017.

Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2-го типа

ВРЕМЯ НОВЫХ РЕШЕНИЙ

Л.В. КОНДРАТЬЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторе:

Кондратьева Лариса Васильевна – к.м.н., доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(916) 544-55-90; e-mail: Kondratieva88@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9960-524X>

РЕЗЮМЕ

Заболеемость сахарным диабетом неуклонно возрастает во всем мире. Большую часть заболевших составляют пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, многие из которых уже при установлении диагноза имеют осложнения. Стратегия и определение тактики лечения пациентов с СД2 сегодня являются одними из приоритетных задач современной медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, ранняя комбинированная терапия, фиксированная комбинация метформина и ингибитора ДПП-4

Для цитирования: Кондратьева Л.В. Ранняя комбинированная терапия сахарного диабета 2-го типа. Время новых решений. *Медицинский совет.* 2019;12:115-121. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-115-121>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Early combination therapy for type 2 diabetes

TIME FOR NEW DECISIONS

Larisa V. KONDRATYEVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

Author credentials:

Kondratyeva Larisa Vasilyevna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(916) 544-55-90; e-mail: Kondratieva88@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9960-524X>

ABSTRACT

The morbidity of diabetes mellitus is steadily increasing worldwide. Most of the patients with type 2 diabetes, many of whom already have complications when diagnosed. Strategy and tactics of treatment of patients with DM2 today are one of the priorities of modern medicine.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, early combination therapy, fixed-dose combination Metformin and DPP-4 inhibitor

For citing: Kondratyeva L.V. Early combination therapy for type 2 diabetes – time for new decisions. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:115-121. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-115-121>.

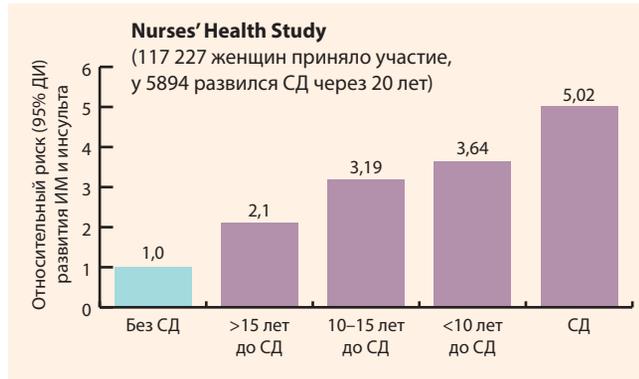
Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Сахарный диабет (СД) по-прежнему остается чрезвычайно важной и до настоящего времени практически непобедимой проблемой современной медицины. Из года в год увеличивается распространенность и численность вновь заболевших людей, что во многом связано с изменением характера питания, низкой физической активностью с последующим развитием избыточной массы тела и ожирения. Несмотря на достигнутые

успехи в области диабетологии, ассоциируемые с совершенствованием методов диагностики СД, созданием разных классов инновационных антигипергликемических препаратов, персонифицированным подходом к терапии, динамично совершенствующимися алгоритмами специализированной медицинской помощи пациентам СД, модернизацией методов самоконтроля, а также обучением в школах по управлению СД, достижение целевого

гликемического контроля, равно как и других целевых параметров, в частности артериального давления, липидов, оставляет желать лучшего у большинства пациентов. По данным Международной диабетической федерации (IDF), лишь 14% пациентов с СД в мировом масштабе достигают целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), артериального давления (АД), липидов и не курят [1]. По данным анализа Национального опроса 2677 взрослых с 2007 по 2014 г. с целью оценки здоровья и питания установлено, что доля пациентов с СД и HbA1c < 7% составила 50,9%. Это на 1,3% меньше по сравнению с предыдущим анализом, однако увеличился процент пациентов с уровнем HbA1c > 9% с 12,6 до 15,5, что, по мнению экспертов, требует тщательнейшего анализа [2]. Метаболические нарушения неизбежно влекут за собой формирование специфических сосудистых осложнений (микроангиопатии), а также быстрое развитие и прогрессирование макроангиопатии, причем эти изменения стартуют значительно раньше, нежели устанавливается диагноз сахарного СД2. На *рисунке 1* отчетливо видно, что более чем за 15 лет относительный риск инфаркта миокарда и инсульта уже возрастает в два раза, а к моменту установления диагноза СД2 – более чем в пять раз [3].

- **Рисунок 1.** Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на разных этапах СД2
- **Figure 1.** Risk of cardiovascular disease at different stages of CD2



Основными причинами высокой смертности у большинства пациентов с СД2 являются атеросклеротические поражения коронарных, церебральных и периферических сосудов [4–7].

И сегодня уже хорошо известно, что именно гипергликемия в сочетании с повышенным уровнем липидов (главным образом липопротеидов низкой плотности) и артериальным давлением является фактором повышенного риска кардиоваскулярной летальности, которая в 4–5 раз больше, нежели в общей популяции [8]. Согласно данным 8-го пересмотра атласа IDF от 2017 г., в мире каждые 8 секунд умирает один пациент с СД.

Современный подход к управлению СД2 требует более ранней интенсификации терапии, буквально с момента установления диагноза. Постепенно раскрывающиеся патогенетические механизмы заболевания все ближе и ближе подталкивают нас к принятию этого реше-

ния и необходимости воздействия одновременно на несколько патогенетических звеньев. В 2007 г. Ральф де Фронзо опубликовал статью под названием «Прыжок от классического трио к зловещему октетту». В настоящее время рассматриваются уже 11 патогенетических звеньев СД2, но вместе с этим ведущими и общепризнанными патофизиологическими характеристиками служат различной степени выраженности инсулинорезистентность и дисфункция β-клеток. Сочетание этих двух феноменов у каждого пациента с СД2 индивидуально, поэтому неслучайно мы акцентируем внимание именно на пациент-ориентированном подходе к управлению заболеванием, назначению терапии, при этом учитывая и такие факторы, как возраст, ожидаемая продолжительность жизни, коморбидные и другие сопутствующие заболевания [9, 10].

Клинический случай

Пациент В. 49 лет обратился с жалобами на прибавку в весе, периодическую жажду, повышенный аппетит.

Анамнез заболевания: СД2 установлен 7 лет назад при диспансерном обследовании: гликемия натощак составила 9,1 ммоль/л, уровень HbA1c – 8,2%. Пациенту был назначен метформин в дозе 850 мг 2 раза в день, затем доза увеличена до 2000 мг/сут.

Анамнез жизни: образование среднее. Работает водителем на дальние расстояния посменно. Женат, имеет 2 детей, курит одну пачку сигарет в день. Наследственность: у бабушки по линии отца СД2 установлен в возрасте 63 лет. Мать перенесла острое нарушение мозгового кровообращения в возрасте 58 лет. У отца ишемическая болезнь сердца.

Перенесенные заболевания: детские инфекции, артериальная гипертензия с 49 лет, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Физикальный осмотр: рост 178 см, масса тела 98 кг, ИМТ 31,6 кг/м², ОТ 98 см. Правильный режим питания соблюдать не может в связи с особенностями работы.

Кожные покровы обычной окраски, обычной влажности, отеков нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2 тона на аорте; частота сердечных сокращений – 74 в минуту. АД – 130 и 80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, ритм дыхания – 16 в минуту. Живот при пальпации мягкий безболезненный, печень выступает на 0,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого (поколачивания) с обеих сторон отрицательный. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, подвижная, безболезненная, узловые образования пальпаторно не определяются.

Данные лабораторного обследования: клинический анализ в норме; клинический анализ мочи – без особенностей.

Биохимический анализ крови: общий белок – 71 г/л, глюкоза – 9,7 ммоль/л, АСТ – 36 е/л, АЛТ – 64 е/л, мочевины – 5,1 ммоль/л; креатинин – 88 мкмоль/л; липиды: общий холестерин (ХС) – 6,2 ммоль/л; ХС ЛПНП – 3,5 ммоль/л; ХС ЛПВП – 1,03 ммоль/л, общий кальций – 2,1 ммоль/л, натрий – 138 ммоль/л; СКФ 84 мл/мин/1,73 м², HbA1c – 8,3%.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 74 в минуту, гипертрофия левого желудочка.

ЭхоКГ: гипертрофия левого желудочка (толщина стенки 1,3 см), ФВ – 65%, зона локальной гипокинезии не установлена. Ритм синусовый, 76 в минуту.

УЗИ брюшной полости: эхо-признаки НАЖБП.

Консультация уролога: патологических изменений не выявлено.

Консультация офтальмолога: непролиферативная ретинопатия.

В настоящее время пациент принимает метформин в суточной дозе 2000 мг, периндоприл 5 мг и индапамид ретард 150 мг/сут.

Таким образом, у нас на приеме пациент с СД2 и непролиферативной ретинопатией, ожирением 1-й степени, артериальной гипертензией, дислипидемией, НАЖБП.

Управление СД2 у коморбидного пациента – задача очень непростая, и нам нужно постараться разобраться в причинах неполной успешности лечения. Прежде всего обращаем внимание на наследственность пациента по СД2 и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Сам же пациент с абдоминальным типом ожирения, ведет малоподвижный образ жизни, работа в основном сидячая за рулем автомобиля, курит на протяжении многих лет. С 47 лет отмечает повышение АД до 150–160 на 100–90 мм рт. ст. (на гипотензивной терапии АД в пределах 140–130 и 80 мм рт. ст.), при обследовании выявлены атерогенные фракции липидов. Диагноз сахарного диабета установлен 7 лет назад. Уровень HbA1c – 8,3%, а следовательно, гликемия колеблется в пределах 9–11 ммоль/л. Все эти факторы являются неотъемлемой частью влияния на развитие у пациента ССЗ. А основные задачи по управлению СД2 сегодня как раз и заключаются в снижении сердечно-сосудистых рисков, заболеваемости и смертности от ССЗ. На вопрос о том, знает ли пациент, что у него повышен риск ССЗ, он ответил, что знает. По данным IDF, при опросе 5459 пациентов с СД2 в европейских странах, что они думают и знают о риске развития ССЗ, ответы получились самые разные. К моменту опроса 11% пациентов уже перенесли инфаркт миокарда, 60% хотели бы узнать больше о факторах риска, 73% предполагали, что у них есть риск ССЗ, а 40% не знали, поскольку эта проблема никогда не обсуждалась с лечащим врачом [11].

Возникает вопрос: почему же наш пациент со стажем СД2 7 лет с момента установления диагноза не достигает целевых метаболических параметров? Рассмотреть вероятные причины можно с разных позиций. Прежде всего постарайтесь рассмотреть с позиции врача. Очень важно, чтобы между врачом и пациентом существовали доверительные партнерские отношения. Хорошо, что пациент предполагал о существовании у себя риска ССЗ, хотя, с его слов, беседы относительно этого вопроса с лечащим врачом у него не было. К сожалению, не всегда получается обсудить столь важные и необходимые для пациента проблемы, поскольку время, отведенное на прием пациента, катастрофически мало.

В обязательном порядке необходимо определить индивидуальный целевой уровень HbA1c и уточнить наличие или отсутствие у пациента атеросклеротических ССЗ, хронической болезни почек (ХБП), сердечной недостаточности (СН), что служит основой стратегии выбора терапии (табл.).

При определении целевого параметра HbA1c разделение на молодой, средний и пожилой возраст в большей степени условно, поскольку не всегда паспортный возраст совпадает с биологическим. Иногда бóльшую информацию может дать ожидаемая продолжительность жизни [12]. У нашего пациента, согласно клиническим составляющим, целевой уровень HbA1c < 7%.

Одной из причин недостаточной эффективности лечения больных СД нередко служит клиническая инерция. Так, исследование Datalink, проведенное в Великобритании в условиях реальной клинической практики, включающее 81 573 наблюдения, выявило, что при уровне HbA1c 8,7% пациенты находились на монотерапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), с уровнем HbA1c 9,1% – на терапии двумя ПССП, с уровнем HbA1c 9,7% – тремя ПССП. Медиана времени до интенсификации терапии при HbA1c > 7% составляла от двух до семи лет и более (рис. 2) [13].

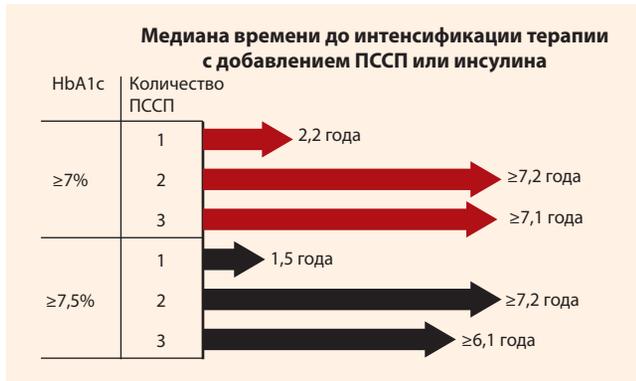
У пациента уровень HbA1c при первом и последнем измерении превышал 8%. Это означает, что на протяжении многих лет, получая один препарат (метформин 2000 мг/сут), каждая клеточка в организме неоправданно подвергалась гипергликемии (глюкозотоксичности) [14]. Использование поэтапного подхода в управлении СД2, рекомендуемое во многих алгоритмах лечения, учитывая множество патогене-

● **Таблица.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA1c

● **Table.** The algorithm of individualized target therapy on HbA1c

Клинические характеристики/риски	Категории пациентов		Пожилой возраст			
	Молодой возраст	Средний возраст	Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет АССЗ и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

- **Рисунок 2.** Клиническая инертность в управлении СД2
- **Figure 2.** Clinical inertia in type 2 diabetes management



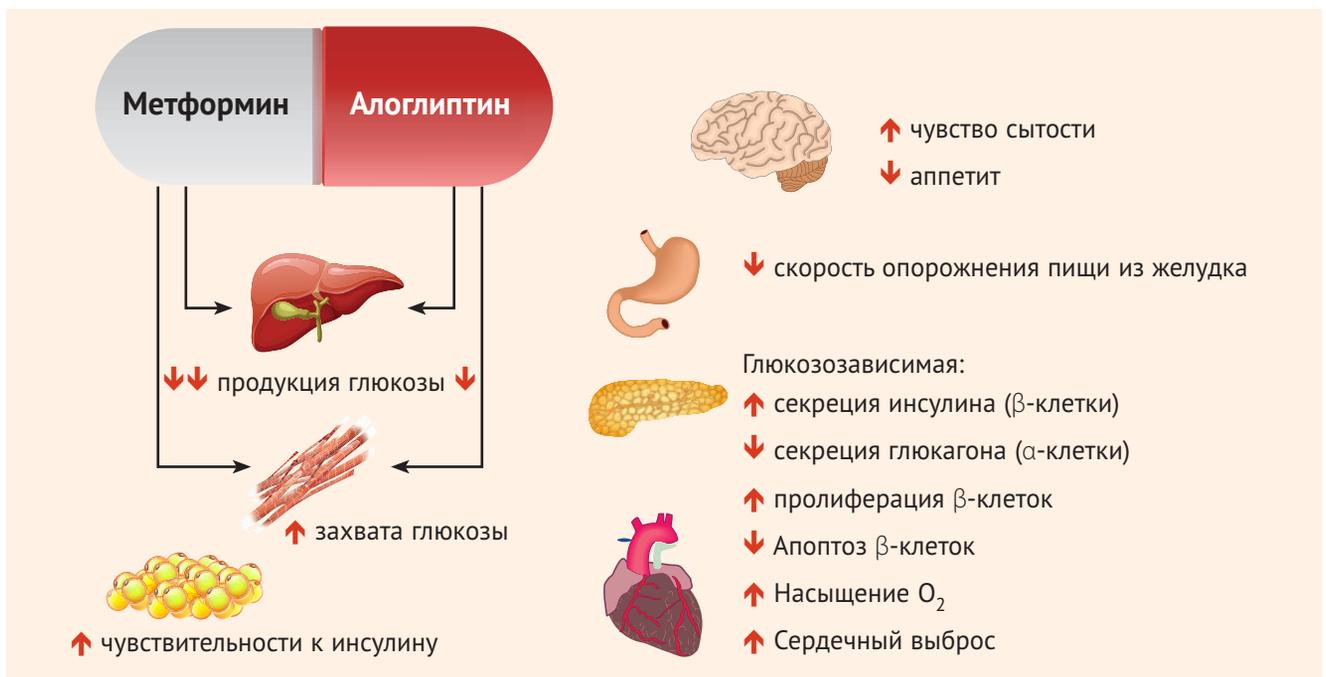
тических механизмов заболевания и понимая необходимость одновременного воздействия на разные звенья патогенеза, скорее будет поддерживать состояние глюкозотоксичности, чем улучшать метаболический контроль. Еще в исследовании UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) было продемонстрировано, что на монотерапии метформин и модификации образа жизни через 3 года только 44% пациентов смогли достигнуть уровня HbA1c < 7%, а через 6 и 9 лет процент достижения целевого уровня HbA1c снизился до 34 и 13 соответственно [15, 16]. Комбинированная терапия, исходя из современных представлений о патогенезе СД2, безусловно, должна начинаться как можно в более ранние сроки (с момента установления диагноза), учитывая еще тот факт, что заболевание стартовало задолго до его верификации и носит прогрессирующий характер течения. Кроме того, она должна сочетать эффективность с долго-

срочной устойчивостью действия, минимизацией риска развития гипогликемии, увеличения массы тела, обладать хорошей переносимостью и быть удобной в применении. И, что очень важно, терапия заболевания должна быть направлена на замедление и предотвращение нарушения функции β-клеток.

В современных клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов указывается возможность назначения одного или комбинации гипогликемизирующих лекарственных препаратов в зависимости от исходного уровня целевого гликированного гемоглобина. В частности, рекомендуется в качестве стартовой терапии пациентам с СД2 и уровнем HbA1c, превышающим целевой показатель на 1,0–2,5%, двухкомпонентная терапия, воздействующая на разные механизмы развития гипергликемии, предпочтительно с низким риском гипогликемий. Например, возможна комбинация метформин с ингибитором ДПП-4, или с ингибитором ГПП-1, или с ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2).

С учетом неудовлетворительного контроля гликемии на фоне монотерапии метформин пациенту необходима интенсификация сахароснижающей терапии препаратами с минимальным риском развития гипогликемических состояний. Среди разных классов сахароснижающих препаратов данному пациенту более предпочтительна комбинация метформина с ингибитором ДПП-4 [17, 18]. Следует отметить, что в последние годы в клиническую практику все чаще внедряются фиксированные комбинации (ФК), что, с одной стороны, позволяет, учитывая равнонаправленное действие составляющих компонентов на патогенетические звенья СД2, усилить клинико-фармакологические эффекты и, таким образом, улучшать клинические исходы (рис. 3) [19].

- **Рисунок 3.** Влияние метформина и алоглиптина на патогенетические механизмы при СД2
- **Figure 3.** The effect of Metformin and alogliptin on the pathogenic mechanisms in T2DM



Терапия препаратами из класса инкретинов практически охватывает семь патогенетических механизмов, а в комбинации с метформином воздействует на десять звеньев СД2 [20]. С другой стороны, фиксированная комбинация лекарственных препаратов обеспечивает минимизацию по количеству принимаемых таблеток и способствует повышению приверженности пациентов к лечению.

Ингибиторы ДПП-4 рассматриваются как наиболее безопасный вариант терапии и в новых объединенных рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) [21].

Несмотря на то что все препараты из этого класса улучшают гликемический контроль, среди них существуют определенные различия по степени поглощения, метаболизму, элиминации, а также их активности и продолжительности действия. Исследования *in vitro* показали, что алоглиптина бензоат имеет большую селективность в отношении фермента ДПП-4 по сравнению с другими препаратами этого класса. Препарат продемонстрировал в 10 000 раз большую селективность к ферменту ДПП-4, чем к соответствующим ферментам ДПП-8 и ДПП-9. В рандомизированном исследовании по оценке фармакокинетического и фармакодинамического профиля алоглиптина бензоата наблюдалось ингибирование ДПП-4 в диапазоне от 81,8 до 96,7% со всеми дозами в течение 24 часов после введения препарата [22]. Эти данные свидетельствуют о возможности применения препарата один раз в сутки, а его высокая селективность предполагает хорошую переносимость и низкое количество нежелательных явлений. Препараты характеризуются низким риском развития гипогликемии, не увеличивают массу тела, не оказывают негативного воздействия на сердечную мышцу, что, в частности, убедительно продемонстрировано в исследовании EXAMINE. Также в этом исследовании показано, что прием алоглиптина бензоата не приводил к повышению частоты летальных исходов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [23–26].

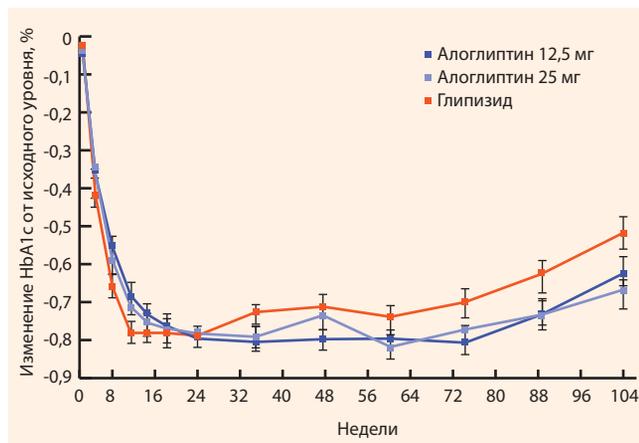
В 2018 г. анонсировано проведение исследования по применению препарата алоглиптина бензоат у пациентов с СД2 в реальной клинической практике на территории Российской Федерации (РФ). Исследование наблюдательное, неинтервенционное, проспективное, включает 70 центров и 1403 пациента в возрасте от 18 лет с диагностированным СД2 (впервые диагностированным СД2 или пациентов, не достигших целевых показателей гликемии). Для промежуточного статистического анализа (12-я неделя наблюдения) использованы данные о 351 включенном пациенте. Длительность всего наблюдения 24 недели. Средний возраст пациентов 58,1 ± 9,9 года. Результаты промежуточного исследования препарата алоглиптина бензоат у пациентов с СД2 в реальной клинической практике продемонстрировали статистически значимое снижение HbA1c, в среднем на 1,1%, при этом степень снижения нарастала с течением времени. Усредненные показатели HbA1c на момент включения в

исследование составляли 8,0 ± 0,9%, через 12 недель – 7,4 ± 0,7%. Максимальное снижение достигнуто в подгруппе с наиболее высоким исходным HbA1c (в этой подгруппе снижение составило 2,2%). Результаты анализа динамики показателя HbA1c в разных подгруппах, распределенных по возрасту, полу, ИМТ, длительности СД2, наличия или отсутствия осложнений СД2 или сопутствующих заболеваний показали, что эти факторы не оказывают значимого влияния на эффективность терапии, за исключением показателя исходного уровня гликемического контроля. Средний уровень глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) исходно у пациентов составлял 8,3 ± 2,0 ммоль/л. На этапе промежуточного анализа средний ГПН составил 6,9 ± 1,0 ммоль/л, динамика показателей была статистически значимой – 1,4 ± 1,5 ммоль/л ($p < 0,05$). Средний постпрандиальный уровень глюкозы (ППГ) исходно составлял 10,1 ± 1,6 ммоль/л. Ко второму визиту – 8,3 ± 1,1 ммоль/л (-1,7 ± 1,4 ммоль/л, $p < 0,05$). Масса тела и ИМТ оценивались на каждом визите. Исходно средняя масса тела составляла 90,4 ± 15,8 кг, на визите 2 – 88,9 ± 15,3 кг (95% ДИ для среднего 87,3–90,5, изменение на -1,4 ± 2,1 кг, 95% ДИ -1,6–1,2). Практическая значимость неинтервенционных наблюдательных исследований состоит в том, что они представляют собой программу применения препарата в рутинной клинической практике, где основным критерием включения является назначение врачом препарата еще до этапа включения пациента в исследование. Таким образом, в наблюдательное исследование входит более широкая, по сравнению с регистрационным исследованием, популяция пациентов, что позволяет оценить практическое применение препарата без ограничений, которые возникают в рамках рандомизированного клинического исследования [27].

Хотелось бы обратить внимание еще на один немаловажный момент. При неэффективности или непереносимости препарата первой линии – метформина в качестве препарата второй линии и сегодня нередко назначают производные сульфонилмочевины (ПСМ) [28]. ПСМ относятся к классу секретогогов, способствуя повышению секреции инсулина и тем самым увеличивая риск развития гипогликемических состояний. У коморбидных пациентов, особенно пожилого возраста, с СД2 это может привести к сердечно-сосудистым катастрофам. Этот риск значимо возрастает при постоянном увеличении дозы ПСМ в попытке удержать контроль над гликемией при развитии вторичной резистентности [29]. По данным Федерального регистра по сахарному диабету от 2018 г., в нашей стране более 50% пациентов в возрасте старше 60 лет и более 30% старше 80 лет с СД2 принимают в качестве сахароснижающей терапии препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Понятно, что многие пациенты принимают препараты этого класса с позиции экономической, однако подходить к их назначению в таком возрасте все же необходимо, учитывая возможность развития гипогликемических реакций, способных в ряде случаев привести к летальному исходу.

Любая сахароснижающая терапия, которую получает пациент с СД2, должна оцениваться с позиции долговременного сохранения ее эффективности и риска развития отдаленных побочных эффектов. Первым долгосрочным исследованием, в котором сравнивались эффективность и безопасность, а также длительность удержания гликемического контроля на фоне терапии ингибитором ДПП-4 алоглиптина бензоатом и ПСМ глипизидом в комбинации с метформином, стало двухлетнее рандомизированное двойное слепое исследование ENDURE (Efficacy and Safety of Alogliptin Plus Metformin Compared to Glipizide Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus). Пациенты были рандомизированы на три группы: алоглиптина бензоат 12,5 мг/сут (n = 880), алоглиптина бензоат 25 мг/сут (n = 885), глипизид 5–20 мг (n = 874). Проведенный мета-анализ показал равнозначные результаты по динамике снижения HbA1c, достижению его целевых значений как в группе иДПП-4, так и на фоне приема ПСМ, однако по риску увеличения массы тела и частоте гипогликемий показатели на терапии ПСМ были выше в два и пять раз соответственно [30]. К 104-й неделе снижение уровня HbA1c в группе глипизида составило 0,59%, в группах алоглиптина бензоата 12,5 и 25 мг – -0,68 и -0,72% соответственно. Кроме того, терапия алоглиптина бензоатом в дозах 12,5 и 25 мг сопровождалась более выраженным снижением уровня глюкозы плазмы натощак по сравнению с терапией глипизидом, достигнутый результат сохранялся на протяжении двух лет (рис. 4) [31].

- **Рисунок 4.** Эффективность и устойчивость результатов терапии алоглиптином в дозах 12,5 и 25 мг и глипизидом
- **Figure 4.** The effectiveness and stability of the results of therapy with alogliptin in doses of 12.5 and 25 mg and glipizide



Рассматривая возможные причины неуспешности терапии у пациента, задумываешься и о том, выполняются ли им добросовестно врачебные рекомендации. При-

верженность к лечению служит необходимым условием в достижении результатов успешного лечения любого хронического заболевания [32]. Одной из причин снижения приверженности к лечению является полипрагмазия. Пациенты одновременно принимают 5, 10 и даже 15 наименований лекарственных препаратов несколько раз в день, что, безусловно, снижает качество проводимого лечения.

Таким образом, нам представляется наиболее целесообразным в данном клиническом случае в качестве интенсификации терапии подключить пациенту препараты из группы инкретинового ряда – ингибиторы ДПП-4. На предложение назначить пациенту агонисты рецептора ГПП-1 он категорически отказался в связи с инъекционным путем введения препарата и неудобством с учетом характера работы. Предпочтение пациентов мы тоже должны учитывать. Фиксированная комбинация препаратов (метформин 1000 + алоглиптина бензоат 12,5 мг 2 р/сут), предложенная пациенту, минимизирует количество принимаемых таблеток и будет способствовать повышению приверженности терапии СД2. При обследовании обращало внимание повышение уровня липидов низкой плотности. С учетом совокупности факторов риска ССЗ целесообразно рекомендовать прием статинов и продолжить антигипертензивную терапию. Оценка эффективности терапии показала, что через 3 месяца при мотивации пациента на соблюдение правильного рационального питания, физической активности уровень HbA1c снизился до 7,0% (при целевом уровне < 7%). Гликемия натощак и постпрандиальная составили соответственно < 7 и < 9 ммоль/л, уровень АД в пределах 130 и 80 мм рт. ст., пациент продолжил прием atorvastatina в дозе 20 мг (на протяжении 3 месяцев уровень ОХ ЛПНП уменьшился до 2,6 ммоль/л). К сожалению, справиться с курением пациент пока не смог.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует интенсификацию терапии, но не на раннем этапе заболевания. Учитывая длительный период гипергликемии, в котором пребывал пациент, у него уже сформировались осложнения СД2. Еще раз хотелось бы подчеркнуть целесообразность в подобных случаях стартовать сразу с комбинированной терапии, при возможности с фиксированной комбинации лекарственных препаратов, позволяющей минимизировать количество принимаемых таблетированных препаратов и улучшать приверженность к терапии начиная с момента установления диагноза СД2. Раннее назначение комбинированной терапии позволяет воздействовать на разные звенья патогенеза и способствовать более эффективному и стойкому эффекту без увеличения риска нежелательных явлений.



Поступила/Received 09.06.2019

1. IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetesatlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
2. Carls G., Huynh J., Tuttle E. et al. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):863-873. doi:10.1007/s13300-017-0280-5.
3. Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M., Solomon C.G., Willett W.C., Manson J.E. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Jul;25(7):1129-1134.
4. Reaven G.M. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism.* 1992;41(5), Suppl. 1:16-19.
5. Hsueh W.A., Law R.E. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. *Am. J. Med.* 1998;105(1A):4S-14.
6. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., Fuller J.H. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(2):14-21.
7. Budoff M.J. Not all diabetics are created equal (in cardiovascular risk). *Eur. Heart J.* 2008;29(18):2193-2194.
8. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine.* 1998;339:229-34. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). *Сахарный диабет. Приложение.* 2011;3. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov A.A. et al. Algorithms for specialized medical care in diabetes mellitus (5th edition). *Sakharnyy Diabet. Prilozhenie.* 2011;3.] (In Russ.)
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2017;8:1-112. doi: 1014341/DM2017158. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A. Algorithms for specialized medical care in diabetes mellitus. 8th edition. *Sakharnyy Diabet.* 2017;8:1-112. doi: 1014341/DM2017158.] (In Russ.)
11. International Diabetes Federation (IDF) *Diabetes Atlas, 8th Edition.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2019;(9):20. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. Algorithms for specialized medical care in diabetes mellitus. 2019; 9th edition: 20.] (In Russ.)
13. Khunti K., Wolden M.L., Thorsted B.L. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3411-3417.
14. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140-149. doi: 10.2337/dc14-2441.16.
15. Turner R.C. et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *JAMA.* 1999;281(21):2005-12.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:837-853.
17. Liu Y, Hong T. Combination therapy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes: rationale and evidence. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):111-117. <https://doi.org/10.1111/dom.12128>. Epub 2013 Jun 3.
18. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):30-37. <https://doi.org/10.1111/dom.12174>. Epub 2013 Jul 16.
19. Bianchi C, Daniele G, Dardano A, Miccoli R, Del Prato S. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2. *Diabetes Drugs.* 2017; 77(3):247-264.
20. Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer. *Diabetologia.* 2011;54(2):219-222.
21. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J, Kerman W.N. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
22. Capuano A, Giugliano D, Sportiello L. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013;7:989-1001. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S37647>.
23. Nauck M.A, Ellis G.C, Fleck P.R, Wilson C.A, Mekki Q. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009;63:46-55.
24. Bosi E., Ellis G.C., Wilson C.A., Fleck P.R. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:1088-1096.
25. Rosenstock J., Rendell M.S., Gross J.L., Fleck P.R., Wilson C.A., Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1c) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:1145-1152.
26. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067-2076.
27. Российское общество эндокринологов. Применение препарата алоглиптин бензоат (Випидия®) при терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике на территории РФ. Анонс результатов промежуточного анализа. *Сахарный диабет.* 2018;21(5). [Russian Society of Endocrinologists. Administration of alogliptin benzoate (Vipidia®) for the treatment of patients with type 2 diabetes in real clinical practice in the Russian Federation. Announcements of interim analyses. *Sakharnyy Diabet.* 2018;21(5).] (In Russ.)
28. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
29. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-2443.
30. Phung O.J., Scholle J.M., Talwar M., Coleman C.I. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303(14):1410-1418.
31. Del Prato S., Camisasca R., Wilson C., Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:1239-1246.
32. Bianchi C. et al. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017; 77:247-264. doi: 10.1007/s40265-017-0694-4.

Прогностические критерии ремиссии гиперкортицизма

ПОСЛЕ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КУШИНГА

Н.В. КУРИЦЫНА¹, Ю.В. ЛАВРИЩЕВА¹, В.Ю. ЧЕРЕБИЛЛО¹, О.Л. БОРИСКИНА², Е.Н. ГРИНЕВА¹

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 ООО «ОСТ Рус»: 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Ковенский пер., д. 5Б, БЦ «Ковенский», 7-й этаж

Информация об авторах:

Курицына Наталья Валерьевна – врач-эндокринолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru.

Лаврищева Юлия Владимировна – врач-нефролог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7 (921) 790-10-07;

e-mail: lavrisheva@gmail.com

Черемилло Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, врач-нейрохирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru

Борискина Ольга Леонидовна – специалист по клиническим

исследованиям ООО «ОСТ Рус», E-mail: okhrushcheva@yandex.ru; тел.: 8 (921) 866-20-06

Гринева Елена Николаевна – профессор, д.м.н., директор Института эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу; тел.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление предикторов ремиссии болезни Кушинга через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии на основании оценки параметров раннего послеоперационного обследования. Материалы и методы: в исследование включили 101 пациента с болезнью Кушинга (12 мужчин, 89 женщин, средний возраст составил $41,2 \pm 13$ лет (15–72)), подтвержденной после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. В раннем послеоперационном периоде исследование показателей секреции кортизола и АКТГ (кортизол сыворотки и АКТГ плазмы утром и вечером, свободный кортизол в суточной моче) проводилось на 2–3-и и 12–14-е сутки. Контрольное обследование с целью оценки ремиссии гиперкортицизма проводили через год после оперативного вмешательства. Оптимальные пороговые значения лабораторных показателей секреции АКТГ и кортизола для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии были рассчитаны с помощью ROC-анализа. Р-критерий $< 0,05$ мы считали значимым. Результаты: спустя год после оперативного вмешательства ремиссия была подтверждена у 63 пациентов, у 38 пациентов было выявлено ее отсутствие. Показатели секреции кортизола и АКТГ обладали сопоставимо высокими специфичностью и чувствительностью на 2–3-и и 12–14-е сутки после операции в оценке прогноза ремиссии болезни Кушинга через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. Выводы: согласно нашему исследованию, в качестве наиболее оптимальных прогностических критериев ремиссии болезни Кушинга через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии могут быть использованы результаты обследования на 2–3-и сутки после операции: кортизол сыворотки ≤ 388 нмоль/л – с 94,9%-ной чувствительностью и 75,9%-ной специфичностью и АКТГ плазмы ≤ 20 пг/мл – с 83,3%-ной чувствительностью и 95,8%-ной специфичностью.

Ключевые слова: болезнь Кушинга, трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия, кортизол, адренокортикотропный гормон, гиперкортицизм, ремиссия

Для цитирования: Курицына Н.В., Лаврищева Ю.В., Черемилло В.Ю., Борискина О.Л., Гринева Е.Н. Прогностические критерии ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга. *Медицинский совет.* 2019;12:122-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-122-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognosis criteria for remission of hypercorticism

AFTER TRANSSPHENOIDAL ENDOSCOPIC ADENOMECTOMY IN PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE

Natalia V. KURITSYNA¹, Yulia V. LAVRISHCHEVA¹, Vladislav Yu. CHEREBILLO¹, Olga L. BORISKINA², Elena N. GRINEVA¹

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 OST-Rus LLC: 191014, Russia, St. Petersburg, Kovensky Per. 5B, Kovensky Business Center, 7th Floor

Author credentials:

Kuritsyna Natalia Valeryevna – Endocrinologist, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru.

Lavrishcheva Yulia Vladimirovna – Nephrologist, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

Tel.: +7 (921) 790-10-07; e-mail: lavrisheva@gmail.com

Cherebillo Vladislav Yurievich – Dr. of Sci. (Med.), Honoured Doctor of Russia, Neurosurgeon, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru
Boriskina Olga Leonidovna – Clinical Research Assistant, OST Rus LLC,

E-mail: okhrushcheva@yandex.ru; тел.: +7 (921) 866-20-06

Grineva Elena Nikolaevna – Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Institute of Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief External Endocrinologist in the Northwestern Federal District; Tel.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study. To assess the role of early postoperative examination in the prognosis of cd remission 1 year after TSS. **Patients and methods.** 101 Patients (12 men, 89 women, mean age 41,2 years (15-72) with confirmed cd were included. Midnight and morning serum cortisol and plasma ACTH, late night salivary cortisol, 24-h urinary free cortisol (ufc) excretion were performed at the days 2–3 and 12–14 after the TSS. Hypercortisolism remission status was estimated one year after surgery. The optimal threshold values of ACTH and cortisol parameters at 2–3 and 12–14 days after surgery to prediction of cd remission after TSS were calculated by roc-analysis. **Results.** One year after surgery cd remission was confirmed in 63 patients, whereas in 38 patients hypercortisolism persisted. Postoperative parameters of cortisol and ACTH secretion had comparable high specificity and sensitivity at 2–3 and 12–14 days after surgery for prediction cd remission. **Conclusion.** According to our data, morning serum cortisol ≤ 388 nmol/l and plasma ACTH ≤ 20 pg/ml at 2–3 d after TSS may be used as a prognostic criterion for cd remission 1 year after surgery with sensitivity and specificity 94,9%, 75,9% and 83,3%, 95,8%, respectively.

Keywords: cushing's disease, transsphenoidal endoscopic adenectomy, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, hypercortisolism, remission

For citing: Kuritsyna N.V., Lavrishcheva Yu.V., Cherebillo V.Yu., Boriskina O.L., Grineva E.N. Prognosis criteria for remission of hypercorticism after transsphenoidal endoscopic adenectomy in patients with Cushing's disease. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:122-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-122-127>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кушинга (БК) – тяжелая эндокринная патология, связанная с хронической избыточной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза [1, 2]. Частота БК составляет около 0,7–2,4 новых случая на 1 млн населения в год. Средний возраст на момент диагностики – около 30–40 лет, примерно в три-четыре раза чаще болеют женщины [1, 3, 4]. При наличии гиперкортицизма пятилетняя смертность пациентов может достигать 50%, что значительно превышает общепопуляционную, что связано с тяжелыми проявлениями длительного гиперкортицизма [4–6].

Методом выбора при лечении БК в настоящее время является трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия (ТСЭА) [7, 8], но – даже при выполнении опытным нейрохирургом – развития ремиссии гиперкортицизма после операции удается достигнуть в 58–90% случаев [4, 9, 10].

В связи с этим ведется поиск прогностических критериев развития ремиссии БК после ТСЭА, в качестве ко-

торых чаще всего предлагают использовать результаты послеоперационного обследования, а именно оценку уровня кортизола и АКТГ в крови [7, 9, 10, 11–18]. Проблема заключается в отсутствии общепринятых пороговых значений показателей: в различных исследованиях отрезные точки уровня кортизола сыворотки значительно варьируют – от 50–55, 100, 123, 138–140 нмоль/л до более высоких – 284,3, 579,6 нмоль/л [9, 11–18]. Предлагаемые пороговые значения АКТГ также значительно отличаются: от 5, 7, 10 до 20 пг/мл [9, 11, 14, 19]. Вместе с тем нет единого мнения о сроках оценки послеоперационных предикторов. Некоторые авторы предлагают проводить ее в первые сутки после операции [9, 13], другие авторы придерживаются более выжидательной тактики и проводят оценку показателей кортизола и АКТГ позже, чаще через 2 недели после операции [16, 20]. Необходимо отметить, что в большинстве работ отсутствуют данные по специфичности и чувствительности предлагаемых авторами критериев ремиссии БК после операции.

Из послеоперационных предикторов значительно реже предлагают использование результатов проб с 1

мг дексаметазона [5, 21], с кортикотропин-релизинг гормоном (КРГ), десмопрессином [12, 22, 23], а также комбинированного теста с десмопрессином и дексаметазоном [24]. Пороговые значения кортизола и/или АКТГ в пробах, а также рекомендуемые сроки их оценки существенно отличаются у всех авторов.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют общепринятые критерии прогноза ремиссии БК после ТСЭА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты обследования пациентов с болезнью Кушинга в раннем послеоперационном периоде на 2–3-и и 12–14-е сутки и выявить параметры секреции кортизола и АКТГ, которые могут быть использованы в качестве предикторов ремиссии заболевания после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, а также выбрать наиболее оптимальный срок их оценки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили пациентов с БК, подтвержденной после ТСЭА. Все пациенты обследовались и лечились в эндокринологических и нейрохирургическом отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2010–2018 гг. Предоперационное обследование. Диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма устанавливали согласно общепринятым рекомендациям [2, 3]. Всем пациентам была выполнена МРТ гипофиза с контрастированием (Magnetom Trio A Tim 3.0 Тесла, SIEMENS, Германия). Пациентам с аденомой гипофиза 8 мм и менее независимо от результатов большого дексаметазонового теста (БДТ), а также пациентам с аденомами больше 8 мм и отрицательным результатом БДТ проводили катетеризацию кавернозных и нижних петрозных синусов с забором крови на АКТГ. У всех пациентов по результатам проведенного обследования были получены данные за центральный генез АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Всем пациентам была проведена ТСЭА. Операцию выполнял один нейрохирург.

Диагноз «БК» считали подтвержденным, если при иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) послеоперационного материала была выявлена экспрессия АКТГ в клетках удаленной аденомы гипофиза. У пациентов с отрицательными результатами ИГХИ в послеоперационном периоде диагноз подтверждали при развитии ремиссии гиперкортицизма. Послеоперационное обследование. В послеоперационном периоде пациенты находились под наблюдением эндокринолога, проходили стационарное лечение в эндокринологических отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

На 2–3-и и 12–14-е сутки после операции пациентам проводили обследование – клиническое (наличие либо отсутствие клинических проявлений вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН) и потребности в заместительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС)), гормональное (на 12–14-е сутки на фоне 24-часовой отмены ГКС при их назначении) – кортизол сыворотки утром и ве-

чером, АКТГ плазмы утром и вечером, свободный кортизол в суточной моче (СКСМ). При получении нормальных результатов СКСМ и восстановления циркадности секреции кортизола сыворотки на 12–14-е сутки после операции проводили пробу с 1 мг дексаметазона.

Через год после операции была выполнена оценка наличия или отсутствия ремиссии гиперкортицизма. На основании обследования пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – пациенты с ремиссией БК, 2-я группа – пациенты с отсутствием ремиссии.

Критериями ремиссии считали сочетание следующих биохимических признаков: нормальный уровень СКСМ, восстановление циркадности секреции кортизола, адекватное подавление кортизола сыворотки менее 50 нмоль/л в пробе с 1 мг дексаметазона или наличие ВНН, требующей назначения заместительной терапии ГКС [21].

Результаты раннего послеоперационного обследования сопоставили у пациентов 1-й и 2-й групп.

Кортизол в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostic, Германия, к аппарату Cobas E11, Швейцария). Референсные значения: утро – 171,00–536,00 нмоль/л, вечер в 23–24:00 (забор крови в состоянии бодрствования пациента) – 64–327 нмоль/л. СКСМ определяли методом электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostic, Германия, к аппарату Cobas E11, Швейцария), референсные значения – 11,8–485,6 нмоль/сут. Исследование уровня АКТГ в плазме крови выполняли электрохемилюминесцентным методом (Roche Diagnostic, Германия, к аппарату Cobas E11, Швейцария), референсные значения 7,2–63,3 пг/мл.

Иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала проводили с использованием моноклональных антител к АКТГ (clone AH26, Нидерланды).

Для статистической обработки материала использовали пакет Statistica v.7.0. Количественные признаки представлены в виде медиан (Me) и интерквартильных интервалов [25%; 75%], при нормальном распределении – в виде среднего значения, стандартного отклонения. Оптимальные пороговые значения показателей секреции АКТГ и кортизола в раннем послеоперационном периоде в прогнозировании ремиссии БК рассчитывали с помощью ROC-анализа. Р-критерий < 0,05 считали значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 101 пациента с БК (12 мужчин, 89 женщин, средний возраст $41,2 \pm 13$ лет). Клиническая характеристика пациентов до операции представлена в *таблице 1*.

Диагноз БК после ТСЭА подтвердили у всех пациентов: в 82 случаях на основании результатов ИГХИ послеоперационного материала, у 19 пациентов без ИГХ подтверждения диагноза – на основании клинико-лабораторных данных (ремиссия БК на протяжении 6 месяцев и более после операции).

● **Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов
 ● **Table 1.** Initial characteristics of patients

Показатель	Ремиссия (n = 63)	Отсутствие ремиссии (n = 38)
Возраст, лет	42,19 ± 12,09 (21–68)	39,61 ± 14,43 (15–72)
Пол, мужчины/женщины	5/58	7/31
Кортизол сыворотки в 23–24:00, нмоль/л	496,6 [381,7; 750,2]	605 [436; 754]
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	588,96 [419,1; 921,1]	762,4 [432; 2096,5]
АКТГ плазмы в 8–9:00, пг/мл	75,7 [46,2; 91,4]	56,99 [47,1; 78]
Кортизол в слюне в 23–24:00	14,5 [8,6; 22,3] (n = 19)	11,76 [8,75; 16,5] (n = 13)
Малый дексаметазоновый тест, кортизол сыворотки, нмоль/л	306,9 [163,5; 537,2]	477 [368,8; 584,2]
Большой дексаметазоновый тест, % подавления уровня кортизола сыворотки	87,8 [81,8; 90,7] (n = 53)	55,4 [27,1; 69,7] (n = 25)
МРТ гипофиза, размер аденомы, мм	6 [4; 8]	5,5 [3; 8,5]

При обследовании через 14,06 ± 3,5 мес. (9–18), после ТСЭА, ремиссию заболевания подтвердили у 63 (62,4%) пациентов (1-я группа), у 38 (37,6%) пациентов был выявлен гиперкортицизм (2-я группа). Был проведен анализ результатов послеоперационного обследования для оценки перспектив их использования в качестве предикторов ремиссии БК после операции (табл. 2).

В двух группах были выявлены существенные различия в показателях кортизола сыворотки крови утром и вечером, АКТГ плазмы утром и вечером, СКСМ на 2–3-и и 12–14-е сутки (табл. 2). В связи с недостаточным количеством данных оценка результатов пробы с 1 мг дексаметазона на 12–14-е сутки после операции была затруднена (табл. 2).

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения данных показателей в прогнозировании ремиссии БК после ТСЭА, их специфичность и чувствительность (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы проанализировали возможности использования результатов обследования, выполненных в наиболее часто встречающиеся в литературе сроки – на 2–3-и [9, 13, 18] и 12–14-е сутки после ТСЭА [16, 17], для прогнозирования ремиссии БК через после операции.

В 1-й и 2-й группах нами были получены значимые различия в показателях кортизола сыворотки и АКТГ плазмы утром и вечером, СКСМ как на 2–3-и, так и на 10–14-е сутки.

● **Таблица 2.** Результаты обследования на 2–3-и и 12–14-е сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с ремиссией и отсутствием ремиссии болезни Кушинга через год после операции

● **Table 2.** Results of examination on Days 2–3 and 12–14 after transsphenoidal endoscopic adenectomy in patients with remission and lack of remission in Cushing’s disease one year after surgery

Показатель	Ремиссия Медиана [25%; 75%]	Отсутствие ремиссии Медиана [25%; 75%]	p-критерий
Обследование на 2–3-и сутки после операции			
Кортизол сыворотки в 8–9:00, нмоль/л	44,1 [23,35; 98,85] (n = 39)	466,3 [399,2; 619,5] (n = 29)	<0,001
Кортизол сыворотки в 23–24:00, нмоль/л	41,19 [21,8; 89] (n = 21)	460,2 [329,2; 567,35] (n = 23)	<0,001
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	23,33 [0,005; 160,9] (n = 22)	445,7 [214; 1078,95] (n = 20)	<0,001
АКТГ плазмы в 8–9:00, пг/мл	6,8 [3,01; 11,49] (n = 30)	53,69 [46,95; 65] (n = 24)	<0,001
АКТГ плазмы в 23–24:00, пг/мл	4,95 [3,1; 6,4] (n = 22)	48,11 [33,75; 58,07] (n = 24)	<0,001
Обследование на 12–14-е сутки после операции			
Кортизол сыворотки в 8–9:00, нмоль/л	37,98 [23,8; 112,6] (n = 28)	570,3 [467,25; 696,55] (n = 23)	<0,001
Кортизол сыворотки в 23–24:00, нмоль/л	26,37 [8,02; 80,74] (n = 22)	450,6 [388,1; 636] (n = 21)	<0,001
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	1,63 [0; 36] (n = 18)	400,37 [218,37; 654,59] (n = 17)	<0,001
АКТГ плазмы в 8–9:00, пг/мл	9,52 [5,18; 21,3] (n = 18)	56,95 [46,18; 67,28] (n = 18)	<0,001
АКТГ плазмы в 23–24:00, пг/мл	6,55 [1,78; 9,85] (n = 16)	46,43 [38,03; 56,84] (n = 11)	<0,001
МДТ, кортизол сыворотки, нмоль/л	36; 52,76 (n = 2)	185 [58,39; 551,2] (n = 7)	>0,05

- **Таблица 3.** Пороговые значения показателей секреции кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде, их чувствительность и специфичность в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии
- **Table 3.** Threshold values of cortisol and ACTH secretion in the early postoperative period, their sensitivity and specificity in predicting Cushing's disease remission after transsphenoidal endoscopic adenectomy

Предиктор ремиссии болезни Кушинга	2–3-и сутки после операции			12–14-е сутки после операции		
	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Кортизол сыворотки 8–9:00, нмоль/л	≤388	94,9	75,9	≤417,7	96,4	87
Кортизол сыворотки 23–24:00, нмоль/л	≤133,9	85,7	91,3	≤195,5	91,3	90
АКТГ плазмы, 8–9:00, пг/мл	≤20	83,3	95,8	≤41,71	94,4	88,9
АКТГ плазмы, 23–24:00, пг/мл	≤7	77,3	96	≤22,2	87,5	91
СКСМ, нмоль/сут	≤187,6	82	90	≤118	100	83

Несмотря на это, использование некоторых из данных показателей имело ряд ограничений. Так, оценку АКТГ плазмы и кортизола сыворотки в вечерние часы, СКСМ не проводили значительной части пациентов в связи с развитием подтвержденной лабораторно (на основании снижения кортизола сыворотки крови) и клинически вторичной надпочечниковой недостаточности и началом терапии глюкокортикостероидами. У части пациентов с развитием несахарного диабета и полиурией был затруднен сбор суточной мочи для оценки СКСМ.

С позиций оптимизации лечебно-диагностического процесса в качестве наиболее информативных послеоперационных прогностических критериев могут рассматриваться кортизол сыворотки и АКТГ плазмы (утром) на 2–3-и сутки после ТСЭА. В пользу выбора данного теста свидетельствуют его высокие специфичность и чувствительность (сопоставимые при оценке на 2–3-и и 10–14-е сутки), удобство забора для пациента и медицинского персонала, возможность прогнозирования дальнейшего течения заболевания уже на 2–3-и сутки после операции и уменьшение затрат за счет уменьшения сроков пребывания пациента в стационаре.

Нами были получены более высокие отрезные точки в прогнозировании ремиссии БК после ТСЭА для кортизола сыворотки и АКТГ плазмы утром по сравнению с данными литературы (табл. 3). Но при детальном анализе результатов различных исследований было выявлено, что чаще всего авторы за пороговое значение принимали минимальный уровень оцениваемого пара-

метра, ниже которого ремиссию выявляли в 100% случаев. Так, в исследовании Nameed et al. (2013) частота ремиссии в группе пациентов с кортизолом в сыворотке крови менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л) составила 100%. Однако при анализе данной статьи было обнаружено, что ремиссию выявили не только у всех 13 пациентов с уровнем кортизола менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л), но и у всех 6 пациентов с уровнем кортизола от 2,1 до 4,9 мкг/дл (55–135 нмоль/л), из 7 пациентов с кортизолом сыворотки крови 5–9,9 мкг/дл (135–275 нмоль/л) у 6 в последующем была ремиссия, из 8 пациентов с кортизолом сыворотки более 10 мкг/дл (275 нмоль/л) рецидив отмечался в 5 случаях, ремиссия – в 3. Таким образом, при пороговом значении кортизола сыворотки менее 55 нмоль/л специфичность и чувствительность в прогнозировании ремиссии БК после ТСЭА составили 100 и 46,4% соответственно. Наиболее оптимальной была бы точка разделения менее 275 нмоль/л – специфичность и чувствительность в прогнозировании БК после ТСЭА составили бы в этом случае 83 и 89% соответственно [9]. К недостаткам нашего исследования можно отнести небольшую длительность наблюдения (1 год). В связи с этим требуется дальнейшее наблюдение, расширение группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно нашим данным, исследование показателей секреции кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде обладает сопоставимо высокими показате-

лями специфичности и чувствительности на 2–3-и и 12–14-е сутки после операции, однако имеет ряд ограничений при оценке. В связи с этим нами уставлено, что оптимальным в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга является исследование уровней кортизола сыворотки и АКТГ плазмы утром на 2–3-и сутки после операции.

Необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами, а также дальнейший поиск возможных факторов прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии, основанный на данных пред- и послеоперационного обследования.



Поступила/Received 24.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Newell-Price J., Trainer P.J., Besser G.M. et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's and pseudo-Cushing's states. *Endocrine Reviews*. 2019;19:647–672.
- Bertagna X., Guignat L., Groussin L. et al. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:607–623.
- Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5593–5602.
- Sharma S.T., Nieman L.K., Feelders R.A. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281–293.
- Invitti C., Pecori Giralaldi F., De Martin M. et al. The Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:440–448.
- Clayton R.N., Raskauskiene D., Reulen R.C. et al. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:632–642.
- Abellán Galiana P., Fajardo Montañana C., Riesgo Suárez P.A. et al. Predictors of longterm remission after transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:475–482.
- Biller B.M.K., Grossman A.B., Stewart P.M. et al. Treatment of adrenocorticotropindependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2454–2462.
- Hameed N., Yedinak C.G., Brzana J. et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary*. 2013;16:452–458.
- Petersenn S., Beckers A., Feron D. et al. Outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172:227–239.
- Marova E.J., Kolesnikova G.S., Arapova S.D. et al. Factors predicting the outcomes of removal of corticotropin in Cushing's disease. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):20–30.
- Lindsay J.R., Oldfield E.H., Stratakis C.A. et al. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of longterm remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2057–2064.
- Ironside N., Chatain G., Asuzu D. et al. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):255–263.
- Nadezhkina E.Y., Rebrova O.Y., Ivashenko O.V. et al. Factors affecting the probability of recurrence of the Cushing's disease within 3 years after effective neurosurgical treatment. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):70–80.
- Esposito F., Dusick J.R., Cohan P. et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:7–13.
- Pereira A.M., van Aken M.O., van Dulken H. et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5858–5864.
- Costenaro F., Rodrigues T.C., Rollin G.A. et al. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clinical Endocrinology*. 2014;80:411–418.
- Acebes J.J., Martino J., Masuet C. Early postoperative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochirurgica*. 2007;149:471–477.
- El Asmar N., Rajpal A., Selman W.R. et al. The Value of Perioperative Levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and Tumor Size in Predicting Recurrence of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):477–485.
- Valassi E., Biller B.M., Swearingen B. et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):601–610.
- Alwani R.A., de Herder W.W., van Aken M.O. et al. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;91:169–178.
- Colombo P., Dall'Asta C., Barbetta L. et al. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:227–234.
- Romanholi D.J.P.C., Machado M.C., Pereira C.C. et al. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:117–122.
- Le Marc'hadour P., Muller M., Albarel F. et al. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison. *Clinical Endocrinology*. 2015;83:216–222.

Эффективность устекинумаба

В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

И.В. РЫЧКОВА¹, О.А. ПРИТУЛО²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер»; 295006, Россия, г. Симферополь, пер. Братьев Спендиаровых, д. 6

² Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»: 294006, Россия, г. Симферополь, бульв. Ленина, д. 5/7

Информация об авторах:

Рычкова Ирина Владимировна – врач-дерматовенеролог клинико-диагностического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер»;

тел. +7 (978) 791-31-59;
e-mail: zkissskaz@mail.ru

Питуло Ольга Александровна – заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; тел. +7 (978) 713-39-79;
e-mail: 55550256@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Одной из целей терапии псориаза является достижение устойчивой ремиссии. В настоящее время в лечении данного заболевания наиболее эффективны генно-инженерные биологические препараты. Вместе с тем существует определенная доля пациентов, у которых отмечается недостаточная эффективность генно-инженерной биологической терапии. Одной из причин снижения терапевтического ответа у больных псориазом может быть наличие у них метаболического синдрома.

Цель исследования: изучение терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом с метаболическим синдромом. Материал и методы: под наблюдением находилось 52 пациента с бляшечным псориазом, получающих терапию устекинумабом: 25/52 (48,0%) пациентов с метаболическим синдромом, 27/52 (52,0%) – без метаболического синдрома. Доля пациентов, достигших PASI75 к 12-й нед., среди больных псориазом с метаболическим синдромом и без него составила 17/25 (68,0%) и 23/27 (85,2%) ($p > 0,05$), соответственно; к 24-й нед. – 15/25 (60,0%) и 25/27 (92,6%) ($p < 0,05$) соответственно; к 48-й нед. – 14/25 (56,0%) и 24/27 (88,9%) ($p < 0,05$).

Вывод: терапевтическая эффективность препарата устекинумаб выше у пациентов с псориазом без метаболического синдрома, чем у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: псориаз, метаболический синдром, терапевтическая эффективность, устекинумаб

Для цитирования: Рычкова И.В., Питуло О.А. Эффективность устекинумаба в терапии больных псориазом с метаболическими нарушениями. *Медицинский совет*. 2019;12:128-131. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-128-131>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency ustekinumab

IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS WITH METABOLIC DISORDERS

Irina V. RYCHKOVA¹, Olga A. PRYTULO²

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea «Clinical Dermatovenerologic Dispensary»; 295006, Russia, Simferopol, Bratiev Spendiarovykh Per., 6

² Georgievsky Medical Academy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Vernadsky Crimean Federal University»; 294006, Russia, Simferopol, Bulvar Lenina, 5/7

Author credentials:

Rychkova Irina Vladimirovna – Dermatovenerologist, Clinical Diagnostic Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea «Clinical

Dermatovenerologic Dispensary»; tel. +7 (978) 791-31-59; e-mail: zkissskaz@mail.ru

Prytulo Olga Alexandrovna – Head of Chair for Dermatology and Venereology with Cos-

metology Module, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Vernadsky Crimean Federal University»; tel. +7 (978) 713-39-79; e-mail: 55550256@mail.ru

ABSTRACT

One of the goals of psoriasis therapy is to achieve sustainable remission. Currently, genetically engineered biological drugs are most effective in the treatment of psoriasis. However, there is a certain proportion of patients with insufficient efficiency of genetic engineering biological therapy. One of the reasons for reducing the therapeutic response in patients with psoriasis may be the presence of metabolic syndrome.

Objective: to study the therapeutic efficacy of ustekinumab in patients with psoriasis with metabolic syndrome.

Materials and methods: 52 patients with plaque psoriasis receiving ustekinumab therapy were observed: 25/52 (48.0%) patients with metabolic syndrome, 27/52 (52.0%) – without metabolic syndrome. The proportion of patients who reached PASI75 by the 12th week among patients with psoriasis with and without metabolic syndrome was 17/25 (68.0%) and 23/27 (85.2%) ($p > 0.05$), respectively; 24th week – 15/25 (60.0%) and 25/27 (92.6%) ($p < 0.05$), respectively; 48th week – 14/25 (56.0%) and 24/27 (88.9%) ($p < 0.05$).

Conclusion: therapeutic efficacy of ustekinumab is higher in patients with psoriasis without metabolic syndrome than in patients with metabolic syndrome.

Keywords: psoriasis, metabolic syndrome, therapeutic efficacy, ustekinumab

For citing: Rychkova I.V., Prytulo O.A. Efficiency ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis with metabolic disorders. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:128-131. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-128-131>.

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

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи и суставов, поражающее 2–3% взрослого населения планеты [1, 2]. Иммунное воспаление в пораженных органах при псориазе инициируется и поддерживается Т-лимфоцитами и дендритными клетками, продуцирующими различные провоспалительные медиаторы, включающие фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферон- γ , интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, фактор роста эндотелия сосудов и др. Попадая из кожи в системный кровоток, данные цитокины могут усиливать воспалительные явления в других органах, усугубляя дисфункцию эндотелиальных клеток, вызывая развитие оксидативного стресса, неоангиогенеза, гиперкоагуляции [3–5].

Многочисленные исследования убедительно показали наличие ассоциации между псориазом и метаболическим синдромом (МС). По данным разных авторов, распространенность МС в популяции у людей старше 30 лет составляет 10–25%, среди больных псориазом это состояние встречается у 30–40% пациентов [6]. МС включает следующие проявления: абдоминальное ожирение, жировой гепатоз, артериальную гипертензию, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и дислипидемию [7]. Патологической основой большинства процессов, формирующих МС, является воспаление [8–11].

Абдоминальное ожирение относится к наиболее частым компонентам МС. Накопление висцеральной жировой ткани и увеличение объема подкожной клетчатки сопровождаются развитием субклинического воспалительного процесса. Активированные макрофаги и Т-лимфоциты, формирующие клеточные инфильтраты вокруг жировых долек, стимулируют адипоциты к высвобождению незэтерифицированных жирных кислот, продукции различных провоспалительных адипокинов (лептин, резистин, химерин) и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6). Таким образом, избыточно развитая белая жировая ткань становится значимым источником ряда медиаторов, способствующих поддержанию системного воспалительного процесса, дальнейшему усилению инсулинорезистентности, гипергликемии, атерогенной дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции [12–15].

Эффективность терапии больных псориазом с МС может быть существенно ниже за счет наличия системного воспаления, более высокого уровня провоспалительных цитокинов в крови и коже.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией. Препарат обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. Он блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая активацию иммунных клеток, в частности антигенспецифическую дифференцировку Т-хелперов 1 и 17 типа. Таким образом, устекинумаб прерывает развитие иммунного воспаления при псориазе [16].

Целью данного исследования была оценка терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом с МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 52 пациента с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз»: 36/52 (69,2%) мужчин, 16/52 (30,8%) женщин, средний возраст – $46,0 \pm 10,3$ года, продолжительность заболевания – $22,5 \pm 8,8$ года. Оценка тяжести псориаза проводилась с использованием индекса PASI (Psoriasis area severity index – индекс распространенности и тяжести псориаза). Медиана PASI у пациентов составила 30,8 [21,9–40,2]. Безопасность применения препарата оценивалась на основании регистрации нежелательных явлений, данных физикального обследования, мониторинга лабораторных показателей (с интервалом 12 нед.): общеклинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин). Диагноз МС устанавливали по основному признаку – индексу массы тела (ИМТ) ≥ 30 и по наличию хотя бы 2 критериев из дополнительных: артериальная гипертензия, уровень глюкозы ≥ 8 ммоль/л, индекс атерогенности ≥ 3 . Были сформированы две группы: группа I – 25 больных псориазом с МС, медиана PASI 31,2 [21,4–40,5]; группа II – 27 пациентов с псориазом без МС, медиана PASI 30,3 [29,8–41,2]. Медиана массы тела пациента в группе I составила 115,4 кг [106,2–125,3], в группе II – 80,4 кг [67,7–91,5] (табл.).

Все больные получали устекинумаб в виде монотерапии, интервал между первой и второй инъекцией составил 4 нед., затем препарат вводился каждые 12 нед. Пациентам с массой тела ≥ 100 кг, согласно официальной инструкции, выполняли подкожные инъекции раствора устекинумаба в дозе 90 мг, с массой тела < 100 кг – 45 мг. Оценка эффективности терапии проводили на 12, 24 и 48-й нед. лечения по

- **Таблица.** Динамика индекса PASI у пациентов групп I и II в процессе терапии
- **Table.** Dynamics of PASI index in group I and II patients in the course of therapy

Показатель	X [$x_{0,25}$ - $x_{0,75}$]		Разница между показателями групп I и II (%)	Значение p value
	Группа I	Группа II		
Масса тела пациента, кг	115,4* [106,2–125,3]	80,4* [67,7–88,5]	30,3	0,009
Доза устекинумаба, мг/кг веса	0,78* [0,65–0,82]	0,56* [0,49–0,68]	28,2	0,029
PASI, 0 нед.	31,2 [21,4–40,5]	30,3 [19,8–41,2]	2,9	0,921
PASI, 12-я нед.	11,3 [7,4–15,1]	7,3 [4,2–9,7]	35,4	0,066
Δ PASI, 12-я нед., отн., %	63,8 [49,7–73,1]	75,9 [49,1–86,0]	-12,1	0,134
PASI, 24-я нед.	11,7* [8,7–14,3]	3,8* [1,8–5,7]	67,5	0,002
Δ PASI, 24-я нед., отн., %	62,5* [49,8–72,4]	87,5* [66,8–92,7]	-25,0	0,014
PASI, 48-я нед.	11,9* [8,9–14,5]	4,9* [2,5–5,8]	58,8	0,011
Δ PASI, 48-я нед., отн., %	61,9* [48,4–71,9]	83,8* [64,3–91,1]	-26,1	0,017

Примечание: X – медиана, $x_{0,25}$ – нижний квартиль, $x_{0,75}$ – верхний квартиль; Δ PASI – разница между исходным значением индекса PASI и на этапе лечения; * – статистически значимая разница при сравнении группы больных псориазом с MC и без MC.

индексу PASI и DLQI – дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ или The Dermatology Life Quality Index). Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы в начале и в течение всей терапии. Индекс рассчитывался путем суммирования баллов по каждому вопросу.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы SPSS 13.0 for Windows (SPSS, Inc). Для сравнения данных между группами больных применяли χ^2 критерий Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доза устекинумаба в пересчете на единицу массы тела была статистически значимо выше в группе I, чем в группе II, – 0,78 мг/кг [0,62–0,85] и 0,56 мг/кг [0,48–0,64] ($p < 0,05$) соответственно.

Динамика индекса PASI у пациентов обеих групп представлена в таблице. Статистически значимые различия между значением PASI у больных псориазом с MC и без MC появились на 24-й нед. – 11,7 [8,7–14,3] и 3,8 [1,8–5,7] ($p < 0,05$) соответственно; сохранились на 48-й нед. – 11,9 [8,9–14,5] и 4,9 [2,5–5,8] ($p < 0,05$) соответственно.

Доля больных псориазом с MC и без MC, достигших PASI75 (снижение индекса PASI на 75% и более от исход-

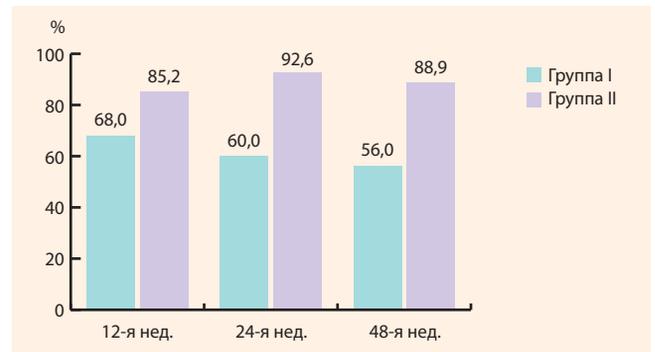
ного значения) на 12-й нед. терапии, составила 17/25 (68,0%) и 23/27 (85,2%) ($p > 0,05$) соответственно (рис. 1). К 24-й нед. лечения PASI75 достигли 15/25 (60,0%) пациентов в группе I и 25/27 (92,6%) больных в группе II ($p < 0,05$). На 48-й нед. терапии доля больных псориазом с MC и без MC, достигших PASI75, составила 14/25 (56,0%) и 24/27 (88,9%) ($p < 0,05$) соответственно.

Индекс качества жизни у пациентов до начала терапии составил 18, к 12-й нед. – 6, к 24-й – 3, к 48-й нед. терапии – 1 (рис. 2).

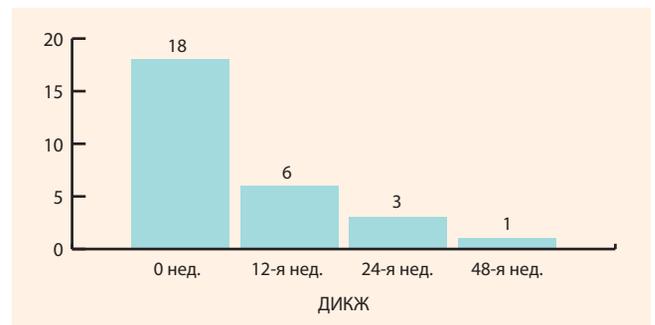
Нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей крови и мочи, требующих отмены препарата, в ходе исследования зарегистрировано не было.

Полученные нами данные показывают, что терапевтическая эффективность устекинумаба у пациентов с псориазом без MC имеет тенденцию к нарастанию в период с 12-й до 24-й нед. терапии и незначительно изменяется к 48-й нед. лечения. У больных псориазом с MC отмечается постепенное снижение эффективности терапии с 12-й до 48-й нед. лечения. По-видимому, избыточно развитая белая жировая ткань у пациентов с MC является мощным дополнительным источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, поддерживающих воспалительный процесс в пораженной коже, что снижает эффективность лечения и способствует развитию вторичной неэффек-

- **Рисунок 1.** Доля пациентов групп I и II, достигших PASI75 на 12-й, 24-й и 48-й нед. терапии
- **Figure 1.** The proportion of group I and II patients achieving PASI75 at therapy weeks 12, 24 and 48



- **Рисунок 2.** Динамика дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) больных псориазом на терапии препаратом устекинумаб
- **Figure 2.** Dynamics of Dermatology Life Quality Index (DLQI) in patients with psoriasis receiving Ustekinumab therapy



тивности терапии («ускользанию» терапевтического ответа). В связи с этим необходим научный поиск углубленно-го изучения патогенеза как на генном, так и на иммуно-логическом уровне для коррекции на конечные точки эффективности терапии.

ВЫВОДЫ

Устекинумаб обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении больных бляшечным псориазом.

Терапевтическая эффективность препарата устекинумаб выше у пациентов с псориазом без МС, чем у больных с МС.

Доля пациентов с псориазом в сочетании с МС, достигших PASI75, на 24-й и 48-й нед. лечения устекинумабом ниже, чем больных псориазом без МС (68,0% и 60,0%, 85,2% и 88,9% соответственно).

Препарат устекинумаб обладает благоприятным профилем безопасности.



Поступила/Received 05.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Luan L., Han S., Wang H., Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2015;29:278–284.
2. Николашина О.Е., Бакулев А.Л. О взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2015;11(3):421–423. [Nikolashina O.E., Bakulev A.L. On the relationship of innate and adaptive immunity in psoriasis. *Saratov journal of medical scientific research.* 2015;11(3):421–423.] (In Russ.)
3. Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммуный патогенез псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;4(4):20–26. [Khairutdinov V.R., Belousova I.E., Males A.V. Immune pathogenesis of psoriasis. *Bulletin of dermatology and venereology.* 2016;4(4):20–26.] (In Russ.)
4. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. *Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2006;1(1):14–19. [Dovzhansky S.I., Pinson I.Ya. Genetic and immune factors in the pathogenesis of psoriasis. *Grown. Journ. coin. and veneric. diseases.* 2006;1(1):14–19.] (In Russ.)
5. Frieder J., Ryan C. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:678–693.
6. Machado-Pinto J. et al. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):8–14.
7. Абдельлатиф А.М., Шишова Т.А. Метаболический синдром и его влияние на сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших острый коронарный синдром. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;1–1:1346. [Abdellatif A.M., Shishov T.A. Metabolic syndrome and its influence on cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Modern problems of science and education.* 2015;1–1:1346.] (In Russ.)
8. Takeshita J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377–390.
9. Renato S., Daniela A., Renata N. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An. Bras. Derma.* 2018;93(2):222–228.
10. Росете-Пидаль Е.А., Круглова Л.С., Понич Е.С. и соавт. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски. *Медицина труда и промышленная экология.* 2017;8(8):33–38. [Rosete-Pidal E.A., Kruglova L.S., Ponich E.S. et al. Therapy of patients with psoriasis with concomitant metabolic syndrome with biological therapy drugs: predictors of effectiveness and potential risks. *Occupational medicine and industrial ecology.* 2017;8(8):33–38.] (In Russ.)
11. Притуло О.А., Кауд Дия. Клинико-биохимические особенности течения псориазической болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;15(4):170–174. [Prytulo O.A., Kaud Diya. Clinical and biochemical features of the course of psoriatic disease associated with metabolic syndrome. *Tauride medical and biological Bulletin.* 2012;15(4):170–174.] (In Russ.)
12. Mantovani A., Gisondi P., Lonardo A., Targher G. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci.* 2016;17:217.
13. Wolk K., Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:305–317.
14. Chau Yee N.G. et al. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *Journal of Dermatology.* 2017:1–5.
15. Stefanadi E., Dimitrakakis G., Chaloumas D., Punjabi N., Dimitrakaki I., Punjabi S., Christodoulos I. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2018;10:9.
16. Strober et al. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):851–860.

Раствор тербинафина 1% пленкообразующий

В ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ДЛИТЕЛЬНО СТРАДАЮЩИХ МИКОЗАМИ СТОП

И.В. ХАМАГАНОВА, А.А. ЦЫКИН

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:

Хамаганова Ирина Владимировна – д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 954-53-97; e-mail: clinderm11@gmail.com
Цыкин Алексей Александрович – к.м.н., доцент кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 954-53-97; e-mail: clinderm11@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В лечении микоза стоп используются топические антимикотические средства. В многочисленных исследованиях показана эффективность тербинафина. Фунгистатическая активность препарата обеспечивается блокадой действия энзима скваленоксидазы и последующего ингибирования трансформации сквалена в эпоксид сквалена. В дальнейшем происходит аккумуляция сквалена внутри грибковой клетки с ее последующим разрывом и гибелью. Разработаны различные лекарственные формы тербинафина, которые могут быть использованы на различных стадиях и при различных формах микоза стоп. В настоящем исследовании показана высокая эффективность и безопасность 1%-ного пленкообразующего раствора Ламизил УНО в терапии у пациентов, длительно страдающих микозом стоп. Уникальная форма препарата позволяет ограничить лечение одним нанесением.

Ключевые слова: микоз стоп, антимикотические средства, тербинафин

Для цитирования: Хамаганова И.В., Цыкин А.А. Раствор тербинафина 1% пленкообразующий в терапии у пациентов, длительно страдающих микозами стоп. *Медицинский совет.* 2019;12:132-135. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-132-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

1% film-forming terbinafine solution

IN THERAPY IN PATIENTS WITH LONG-LASTING FOOT MYCOSES

Irina V. HAMAGANOVA, Alexey A. TSYKIN

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:

Khamaganova Irina Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional Professional Education of the 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; tel: +7 (495) 954-53-97; e-mail: clinderm11@gmail.com
Tsykin Alexey Alexandrovich – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional

Professional Education of the 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; tel: +7 (495) 954-53-97; e-mail: clinderm11@gmail.com

ABSTRACT

Topical antimycotic agents are used in the treatment of foot mycosis. Numerous studies have shown the efficacy of terbinafine. Fungistatic activity of the medication is provided by blockade of action of squalene epoxidase enzyme and subsequent inhibition of squalene transformation into squalene epoxy. Further accumulation of squalene inside the fungal cell with its subsequent rupture and death occurs. Various medicinal forms of terbinafine have been developed, which can be used at different stages and at different forms of foot mycosis. The present study shows high efficacy and safety of 1% film-forming solution of Lamisil UNO in therapy in patients suffering from foot mycosis for a long time. The unique form of the drug allows limiting treatment to one application.

Keywords: foot mycosis, antimycotic agents, terbinafine

For citing: Hamaganova I.V., Tsykin A.A. 1% film-forming terbinafine solution in therapy in patients with long-lasting foot mycoses. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:132-135. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-132-135>.

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

В настоящее время продолжается рост и распространение микозов стоп [1–3]. Наиболее частым этиологическим фактором является *Trichophyton rubrum* [4, 5]. Сахарный диабет, гипотиреоз, бронхиальная астма, системные болезни соединительной ткани, злокачественные новообразования, гемобласты и состояния после трансплантации органов нередко способствуют распространению патологического процесса вплоть до возникновения генерализованных форм [6].

За последние десятилетия одним из наиболее эффективных средств в лечении дерматофитий признан тербинафин [7–10]. Тербинафин относится к группе аллиламинов, обладает широким спектром противогрибковой активности. В небольших концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*), плесневых (в основном *Candida albicans*) и некоторых диморфных грибов (*Pityrosporum orbiculare*). Активность в отношении дрожжевых грибов, в зависимости от их вида, может быть фунгицидной или фунгистатической.

Тербинафин специфическим образом изменяет ранний этап биосинтеза стеролов, происходящего в грибах. Это ведет к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. Действие тербинафина осуществляется путем ингибирования фермента скваленэпоксидазы, расположенного на клеточной мембране гриба [11].

Необходимо отметить, что тербинафин растворяется в жирах (липофилен), поэтому он прочно связывается с клетками кожи (кератинофилен), образуя резервуар тербинафина, который сохраняется до 7 дней после окончания терапии: обеспечивает постоянное действие тербинафина на выжившие грибковые клетки.

При онихомикозах была показана высокая эффективность и хорошая переносимость тербинафина (Ламизил) для приема внутрь [12, 13].

При различных микотических поражениях кожи было проведено исследование действия 1%-ного крема Ламизил [14, 15]. В проведенных исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость препарата.

Проведены клинические исследования действия спрея Ламизил [16, 17]. Доказана эффективность препарата при различных дерматофитиях, отмечена хорошая переносимость и удобство применения.

В настоящее время существует возможность выбора лекарственной формы тербинафина. В частности, 1%-ный крем Ламизил обладает широким спектром действия, увлажняющим эффектом. Ламизил Дермгель 1%-ный обеспечивает охлаждающий эффект наряду с широким спектром действия. Ламизил спрей 1%-ный также может применяться при различных дерматомикозах, удобство применения обеспечивает самостоятельную обработку пациентом труднодоступных участков кожного покрова, а также воздействие на большие площади поражения.

Также была разработана уникальная форма тербинафина – инновационный пленкообразующий раствор, позволивший сократить лечение до однократного применения. Препарат с успехом используется при различных микотических поражениях. Он противопоказан при повышенной чувствительности к тербинафину, во время лактации с осторожностью должен использоваться при почечной или печеночной недостаточности. Так как опыт применения у детей и беременных недостаточен, в настоящее время этим группам пациентов препарат не рекомендован. Кроме того, Ламизил УНО обладает подсушивающим, противозудным, противовоспалительным действием.

По результатам открытого сравнительного исследования у 40 пациентов, проведенного О.Н. Поздняковой, было показано, что однократное нанесение пленкообразующего раствора Ламизил УНО по клиническому эффекту сопоставимо с применением 1%-ного крема Ламизил в течение 7 дней [18].

На клинической базе кафедры дерматовенерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова – в дерматовенерологическом отделении НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина было проведено постмаркетинговое рандомизированное открытое исследование эффективности, безопасности и переносимости у больных микозом стоп легкой и средней тяжести 1%-ного пленкообразующего раствора тербинафина гидрохлорида в сравнении с 1%-ным кремом Фунготербин. Полученные результаты позволили заключить, что оба препарата, действующим началом которых является тербинафин, высокоэффективны в терапии микозов стоп, при этом Ламизил УНО однократного применения не только не уступает крему Фунготербин, применяемому в течение 14 дней, но и превосходит его. С точки зрения пациентов, 1%-ный пленкообразующий раствор отличается удобством нанесения и применения [19].

Особую трудность в повседневной практике представляют пациенты, в течение длительного срока страдающие микозами стоп и не получившие эффекта от назначаемой терапии. Нередко подобная ситуация наблюдается у лиц с разнообразной интеркуррентной патологией, измененным иммунитетом.

Целью нашего исследования было установление клинической эффективности Ламизила УНО у пациентов с длительностью заболевания свыше 5 лет и отсутствием эффекта от ранее проведенной терапии.

Под нашим наблюдением находилось 23 пациента в возрасте от 36 до 54 лет, в том числе 14 женщин, 9 мужчин. У пациентов были диагностированы: сахарный диабет 1-го типа – у 6, метаболический синдром – у 5, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 5, облитерирующий эндартериит сосудов нижних конечностей – у 2, у 5 хроническая ишемическая болезнь сердца сочеталась с артериальной гипертензией. Микоз стоп был диагностирован за 5,5–12 лет до настоящего исследования. Все пациенты ранее получали повторные курсы 1%-ной мази клотримазол, 2%-ной мази кетоконазол, после достижения эффекта прекращали использовать

● **Рисунок 1.** Состояние до лечения
● **Figure 1.** Condition before treatment



препараты и через 3–6 месяцев отмечали возобновление зуда и высыпаний на стопах. Необходимо отметить, что одновременно с топической терапией все пациенты по поводу интеркуррентных заболеваний получали гипотензивные средства, вазодилататоры, бигуаниды. В связи с отсутствием противорецидивного эффекта проводимой терапии 12 пациентов постепенно переходили к самостоятельному использованию средств народной медицины: 2%-ного уксуса, эфирных масел, чистотела и т. п. 11 пациентов расценили лечение заболевания как пустую трату времени и финансовых средств и прекратили все попытки излечения. К настоящему исследованию пациенты были привлечены: 9 – в связи с обращением к дерматологу по другим поводам (аллергический дерматит, токсидермия, крапивница), 7 – во время диспансеризации, 7 – по настоянию родственников.

На момент нашего исследования у всех пациентов имелись очаги поражения на коже стоп с преимущественной локализацией на боковых поверхностях подошв. В участках поражения кожа застойно гиперемизирована, лихенифицирована; отмечается диффузное утолщение рогового слоя. Поверхность очагов поражения сухая, покрыта мелкими пластинчатыми чешуйками (рис. 1). Периодически возникает зуд.

При микроскопическом и культуральном исследовании обнаружен *Trichophyton rubrum*.

Препарат Ламизил УНО наносили однократно на обе стопы в соответствии с инструкцией в присутствии врача. Клиническую эффективность оценивали на 3-и сутки

● **Рисунок 2.** Состояние после лечения
● **Figure 2.** Condition after treatment



после нанесения пленкообразующего раствора, а также на 14, 28, 56 и 112-е сутки после проведения терапии. Микологическую эффективность препарата оценивали на 28-е сутки после нанесения пленкообразующего 1%-ного раствора тербинафина.

Клиническое выздоровление было достигнуто и сохранялось при последующем наблюдении у 22 пациентов (95,7%; рис. 2). Достигнутый эффект сохранялся на 14, 28, 56 и 112-е сутки. У 1 пациентки (4,3%) наряду с разрешением эритемы, шелушением после проведенного лечения сохранялся зуд.

Микологическое выздоровление также наступило у 22 пациентов (95,7%). У пациентки (4,3%) с сохранявшимся зудом микологического выздоровления не отмечено.

Все пациенты отметили удобство применения 1%-ного пленкообразующего раствора Ламизил УНО, положительно оценили однократное нанесение препарата по сравнению с ранее применявшимися средствами. Побочных реакций и нежелательных эффектов отмечено не было. Негативного влияния на показатели крови и мочи не установлено.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что применение Ламизила УНО целесообразно у длительно болеющих микозом стоп пациентов с рецидивами после проведенного лечения другими антимикотиками в анамнезе. После достижения клинического и микологического выздоровления рецидивы отсутствуют не менее 112 дней.



Поступила/Received 20.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ilkit M., Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection. *Crit Rev Microbiol.* 2015;41(3):374-88. doi: 10.3109/1040841X.2013.856853. Epub 2014 Feb 4.
- Canavan T.N., Elewski B.E. Identifying Signs of Tinea Pedis: A Key to Understanding Clinical Variables. *J Drugs Dermatol.* 2015 Oct;14(10 Suppl):s42-7.
- Oz Y., Qoraan I., Oz A., Balta I. Prevalence and epidemiology of tinea pedis and toenail onychomycosis and antifungal susceptibility of the causative agents in patients with type 2 diabetes in Turkey. *Int J Dermatol.* 2017 Jan;56(1):68-74. doi: 10.1111/ijd.13402. Epub 2016 Sep 26.
- Suzuki S., Mano Y., Furuya N., Fujitani K. Epidemiological Study on Trichophyton Disseminating from the Feet of the Elderly. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2017;72(3):177-183. doi: 10.1265/jjh.72.177.
- Toukabri N., Dhieb C., El Euch D., Rouissi M., Mokni M., Sadfi-Zouaoui N. Prevalence, Etiology, and Risk Factors of Tinea Pedis and Tinea Unguium in Tunisia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2017;2017:6835725. doi: 10.1155/2017/6835725. Epub 2017 Aug 9.
- Потекаев Н.С., Цыкин А.А. К диагностике и лечению генерализованной руброфитии. *Успехи медицинской микологии.* 2004;4:125-126. [Potekaev N.S., Tsykin A.A. To diagnostics

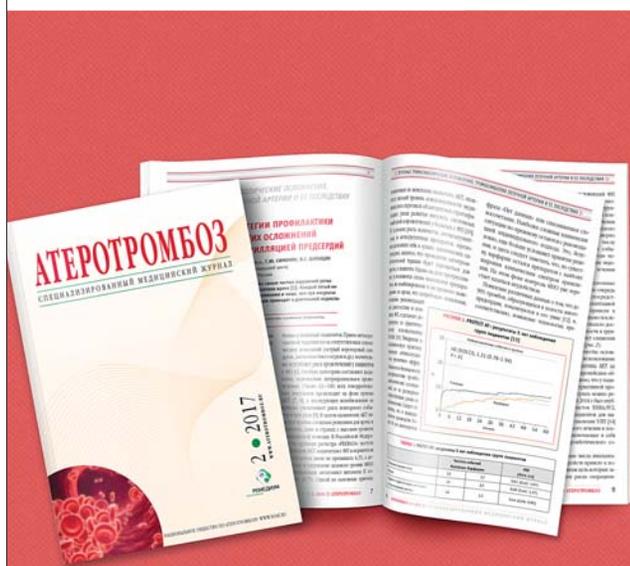
- and treatment of generalized rubromycosis. *Uspekhi medicinskoj mikologii*. 2004;4:125-126.] (In Russ.)
7. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. Этиология, клиника, лечение дерматомикозов у больных сахарным диабетом. *Успехи клинической микологии*. 2005;7(4):13-15. [Kotrekhoval L.P., Raznatovskiy K.I. Etiology, clinic, treatment of dermatomycosis in diabetic patients. *Uspekhi medicinskoj mikologii*. 2005;7(4):13-15.] (In Russ.)
 8. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010 Jun;145(3):415-24.
 9. Джонс Д.Т. Тербинафин – опыт 20-летнего использования. *Лечащий врач*. 2012;5:93. [Jones D.T. Terbinafine - 20-year use experience. *Lechashchij vrach*. 2012;5:93.] (In Russ.)
 10. Ely J.W., Rosenfeld S., Seabury Stone M. Diagnosis and management of tinea infections. *Am Fam Physician*. 2014 Nov 15;90(10):702-10.
 11. Регистр лекарственных средств России. Инструкция по применению препарата Ламизил. Последняя актуализация описания производителем 17.09.2014. [Register of Medicinal Products of Russia. Instructions for use of the drug Lamisil. Last update of the manufacturer's description 17.09.2014.] (In Russ.)
 12. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н. Микоз стоп, онихомикоз: оптимальная программа лечения. *Врач*. 2006;2:34-38. [Potekaev N.S., Potekaev N.N. Mycosis stop, onychomycosis: optimal treatment program. *Vrach*. 2006;2:34-38.] (In Russ.)
 13. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Клишко Н.Н., Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., Белоусов Ю.Б. Роль тербинафина (ламизила) в терапии онихомикоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2006;1:19-31. [Potekaev N.S., Potekaev N.N., Klimko N.N., Lykova S.G., Nemchaninova O.B., Belousov Yu.B. The role of terbinafine (lamisil) in the treatment of onychomycosis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2006;1:19-31.] (In Russ.)
 14. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Применение тербинафина в лекарственном препарате «Ламизил»-крем при лечении микозов стоп у женщин. *Проблемы медицинской микологии*. 2006;8(2):74-75. [Pearlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B. Use of terbinafine in the drug «Lamisil»-cream for the treatment of foot mycoses in women. *Problemy medicinskoj mikologii*. 2006;8(2):74-75.] (In Russ.)
 15. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Микозы стоп, современные аспекты клинико-эпидемиологических характеристик и лечение. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012;2:22-26. [Pearlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B. Foot mycoses, modern aspects of clinical and epidemiological characteristics and treatment. *Dermatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2012;2:22-26.] (In Russ.)
 16. Терлецкий В.Б., Коган Б.Г., Терлецкий Р.В. Ламизил-спрей в терапии микозов стоп. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2005;1(16):66-67. [Terletsky V.B., Kogan B.G., Terletsky R.V. Lamisil-spray in therapy of foot mycoses. *Ukrainskij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2005;1(16):66-67.] (In Russ.)
 17. Яковлев А.Б. Опыт лечения неосложненной микроспории гладкой кожи препаратом ламизил 1% спрей. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;11:20-25. [Yakovlev A.B. Experience of treatment of uncomplicated microsporia of smooth skin with the preparation of lamisil 1% spray. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;11:20-25.] (In Russ.)
 18. Позднякова О.Н. Клиническая и микологическая эффективность препарата ламизил УНО в наружной терапии при микозе стоп. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии*. 2010;1:76-80. [Pozdnyakova O.N. Clinical and mycological efficacy of the drug Lamisil UNO in external therapy of foot mycosis. *Ukrainskij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2010;1:76-80.] (In Russ.)
 19. Котрехова Л.П. Комплаентность как залог эффективного лечения микоза стоп. *Врач*. 2012;7:72-75. [Kotrekhoval L.P. Compliance as a guarantee of effective treatment of foot mycosis. *Vrach*. 2012;7:72-75.] (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

Новые тенденции

В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВОГО МАСТИТА И ЛАКТОСТАЗА

А.А. БАЛУШКИНА¹, В.Л. ТЮТЮННИК¹, Н.Е. КАН¹, О.А. ПУСТОТИНА², Г.В. МОСКАЛЕВА³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»: Россия, 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литер М.

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Балушкина Анна Андреевна – к.м.н., научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва ул. Академика Опарина, д. 4; тел.: +7 (916) 035-24-71; e-mail: ann.balushkina@gmail.com.

Тютюнник Виктор Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий 1-м акушерским физиологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»

Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; тел.: +7 (903) 969-50-41; e-mail: tioutiounnik@mail.ru.

Кан Наталья Енkyновна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; тел.: +7 (926) 220-86-55; e-mail: kan-med@mail.ru.

Пустотина Ольга Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования

им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург. Россия, 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литер М; тел.: +7 (812) 334-76-50; e-mail: pustotina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6117-7270

Москалева Галина Владимировна – студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; тел.: +7 (903) 623-28-93; e-mail: g_moskaleva@oparina4.ru

РЕЗЮМЕ

Исключительно грудное вскармливание в первые 6 месяцев жизни рекомендовано ВОЗ, поскольку грудное молоко обеспечивает ребенка всеми питательными веществами и элементами, необходимыми для нормального развития и роста. В первые недели лактации женщины могут особенно часто сталкиваться с рядом проблем, таких как боль в молочных железах и сосках, трещины сосков и мастит. Эти проблемы затрудняют кормление и в некоторых случаях приводят к прекращению грудного вскармливания. Мастит является грозным осложнением послеродового периода и основной причиной прекращения лактации. Консультирование и поддержка матерей, профилактика лактостаза, трещин сосков и обучение техникам правильного прикладывания ребенка приводят к снижению осложнений лактации. Своевременная диагностика и адекватная терапия мастита способствуют сохранению грудного вскармливания и улучшению здоровья матери и ребенка.

Ключевые слова: грудное вскармливание, лактостаз, послеродовой мастит, лактобактерии

Для цитирования: Балушкина А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Пустотина О.А., Москалева Г.В. Новые тенденции в профилактике и лечении послеродового мастита и лактостаза. *Медицинский совет.* 2019;12:136-141. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-136-141>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: работа проведена без спонсорской поддержки.

New trends

IN PREVENTION AND TREATMENT OF POSTPARTUM MASTITIS AND LACTOSTASIS

Anna A. BALUSHKINA¹, Victor L. TYUTYUNNIK¹, Natalia E. KAN¹, Olga A. PUSTOTINA², Galina V. MOSKALEVA³

¹ Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina St., 4

² Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev: 190013, Russia, St. Petersburg, Moscow Ave, 22, letter M

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya St., 20, Bldg. 1

Author credentials:

Balushkina Anna Andreevna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher of Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russia; tel.: +7 (916) 035-24-71; e-mail: ann.balushkina@gmail.com

Tyutyunnik Victor Leonidovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Obstetric Physiological

Department, Federal State Budgetary Institution «Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russia; tel.: +7 (903) 969-50-41; e-mail: tioutiounnik@mail.ru

Kan Natalia Enkynovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor for Chair for Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Institution

«Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology» of the Ministry of Health of Russia; Tel.: +7 (926) 220-86-55; e-mail: kan-med@mail.ru

Pustotina Olga Anatolevna – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine; tel.: +7 (812) 334-76-50; e-mail: pustotina@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6117-7270

ABSTRACT

Exclusive breastfeeding in the first 6 months of life is recommended by the World Health Organization, since breast milk provides the baby with all the nutrients and elements necessary for normal development and growth. In the first weeks of lactation, women can often face a number of problems, such as pain in the breasts and nipples, nipple cracks and mastitis. These problems make feeding difficult and, in some cases, lead to the cessation of breastfeeding. Mastitis is a terrible complication of the postpartum period and the basis for the cessation of lactation. Counseling and support of mothers, prevention of lactostasis, nipple cracks and teaching techniques to properly attach the child, reduce the complications of lactation. Timely diagnosis and adequate therapy of mastitis, helps to preserve breastfeeding and improve the health of the mother and child.

Keywords: breastfeeding, lactostasis, postpartum mastitis, lactobacillus

For citing: Balushkina A.A., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Pustotina O.A., Moskaleva G.V. New trends in prevention and treatment of postpartum mastitis and lactostasis. *Meditsinsky Sovet*. 2019;12:136-141. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-136-141>.

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

Funding: The work was carried out without sponsorship.

Послеродовой (лактационный) мастит (ПМ) – это воспалительное заболевание молочной железы, развивающееся после родов и сопряженное с процессом лактации.

Частота ПМ составляет 0,5–6% от общего числа родов. Частота гнойного ПМ колеблется от 2 до 11%. Крайне редко развивается мастит во время беременности (0,1–1% по отношению ко всем больным маститом) [1, 2]. Официальный уровень заболеваемости может составлять от незначительного количества до 33% кормящих грудью женщин, однако часто статистический анализ затруднен, так как большинство женщин занимаются самолечением и прибегают к помощи лиц, не имеющих медицинского образования, либо в поздние сроки обращаются для хирургического лечения. У 90% больных поражается одна молочная железа, причем правосторонний ПМ встречается в 55%, левосторонний – в 34%, двусторонний – в 10% случаев [3].

Мастит наиболее часто встречается на второй и третьей неделе после родов. Большинство авторов указывают, что от 74% до 95% случаев наблюдаются в течение первых 12 недель [1, 4, 5]. Однако заболевание может возникнуть в любой период лактации, включая второй год после родов. Абсцесс груди также часто встречается в течение первых 6 недель после родов, однако может встречаться и позже [3, 6].

По данным систематического обзора, изучавшего проблемы грудного вскармливания, было показано, что примерно у 25–30% женщин в послеродовом периоде имеются проблемы с лактацией, в том числе явления лактостаза в 10,8% и мастита в 5,6% [7]. Испытывающие боль при грудном вскармливании женщины самостоятельно отказываются от лактации, что является крайне важной социальной проблемой. Кормящие матери требуют более тщательного наблюдения врачами – акушерами-гинекологами и неонатологами в целях проведения профилактики развития осложнений лактации и предотвращения раннего отказа от кормления. Своевременная терапия и предикция лактостаза и мастита способствуют увеличению продолжительности грудного вскармливания, удовлетворенности матерей, а также более здоровому развитию детей.

Основными возбудителями ПМ считаются *Staphylococcus aureus*, значительно реже другие микроорганизмы: *S. Epidermidis*, *Streptococcus A* и *B*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* По данным российских авторов, золотистый стафилококк является доминирующим возбудителем в виде монокультуры или в ассоциации с другими патогенными микроорганизмами и высевается до 80% случаев ПМ [1, 8, 9]. Недавние исследования показали растущую важность *S. epidermidis* при мастите и выявили, что его частота может быть даже выше, чем у *S. aureus* [10]. Кроме этого, необходимо помнить, что бактерии часто встречаются в грудном молоке бессимптомно, и спектр этих бактерий часто очень напоминает по своему составу бактерии кожи. Таким образом, присутствие в молоке бактерий не обязательно указывает на наличие инфекции, даже если эти бактерии не попали в молоко с кожи [11].

Независимо от штаммов стафилококка, вызывающих мастит, обычно они проявляют два общих свойства: устойчивость к метициллину и другим антибиотикам и высокую способность образовывать биопленки [12]. Это во многом объясняет, почему мастит трудно поддается антибактериальной терапии и является одной из основных причин прекращения кормления грудью. По данным различных авторов, до 25% женщин прекратили лактацию по причине мастита [5, 7, 13]. В этой связи перспективным направлением является поиск новых стратегий профилактики и терапии послеродового мастита, а также лактостаза.

В последнее время во всем мире растет понимание того, что данная инфекция не является первичной, а вызывается вследствие лактостаза, предоставляющего благоприятную среду для развития бактерий. Безусловно, неэффективное и неадекватное опорожнение молочных желез при лактостазе, вызванное неправильными приемами грудного вскармливания, способствует инициации заболевания [1, 14]. Однако в представлении многих работников здравоохранения мастит остается синонимом инфекции, и медицинский персонал зачастую советует прекратить грудное вскармливание.

Таким образом, можно сказать, что двумя основными причинами развития мастита являются лактостаз и инфекция. Лактостаз, как правило, – ведущее звено, которое может сопровождаться или прогрессировать в инфекцию.

Лактостаз возникает при неэффективном выводе молока из молочных желез, эта проблема может возникнуть, если молочные железы переполняются и младенец не берет все молоко, секретированное железой. Причинами данного состояния могут быть: неправильное прикладывание ребенка к груди, неэффективное сосание, ограничение частоты или продолжительности кормлений, раздельное пребывание матери и ребенка, а также закупорка молочных протоков. Другие условия, предрасполагающие к развитию лактостаза, включают чрезмерную секрецию молока или кормление грудью близнецов [1, 9, 15].

Важность правильного прикладывания к груди ребенка для эффективного вывода молока безусловна. Неправильное прикладывание как причина неэффективного вывода молока сегодня рассматривается как основной предрасполагающий фактор развития лактостаза и мастита [5]. Грамотное послеродовое консультирование, психологическая поддержка матерей, обучение их техникам грудного вскармливания и сцеживания молочных желез способствует профилактике развития вышеуказанных состояний [16, 17].

Развитие трещин сосков или болезненность при кормлении часто встречаются одновременно с маститом. Наиболее распространенной причиной боли и травмы сосков является также неправильное прикладывание к груди. Таким образом, эти два состояния могут частично встречаться вместе, поскольку имеют одно и то же механическое происхождение. Кроме того, боль в соске может привести к отказу от кормления из пораженной груди и, таким образом, предрасполагает к лактостазу и нагрубанию груди. Необходимо помнить и о короткой уздечке языка у младенца, которая будет препятствовать правильному прикладыванию к груди и вызывать воспаление и трещины сосков. Все это также снижает эффективность вывода молока и способствует развитию мастита [4, 5, 14].

Суммируя вышесказанное, инфекционный мастит возникает в тех случаях, когда не проводится лечение лактостаза и преодолевается защита, предоставляемая иммунными факторами молока и воспалительной реакцией организма. В нормальных условиях материнское молоко не является благоприятной средой для развития бактерий, и для того, чтобы развилась инфекция, необходимо наличие условий, препятствующих груди разрушать и выводить бактерии из организма. Естественное направление потока молока по молочным протокам при эффективном выводе должно вымывать все микроорганизмы из груди. Неэффективный вывод молока, вызывающий скопление молока, создает благоприятные условия для развития бактерий и, как следствие, инфекции [13, 15].

Единой классификации послеродового мастита нет. Согласно МКБ-10, различают:

091.0 Инфекцию соска, связанную с деторождением. Абсцесс соска:

- Во время беременности;
- В послеродовом периоде.

091.1 Абсцесс молочной железы, связанный с деторождением
Абсцесс молочной железы

Гнойный мастит

Субареолярный абсцесс

091.2 Негнойный мастит, связанный с деторождением

Лимфангит молочной железы

Мастит (БДУ, интерстициальный, паренхиматозный)

В клинической практике в зависимости от особенностей течения заболевания выделяют:

- патологический лактостаз;
- серозный мастит;
- инфильтративный мастит;
- гнойный мастит: инфильтративно-гнойный (диффузный, узловый), абсцедирующий (фурункул ареолы, абсцесс в толще железы, ретромаммарный абсцесс), флегмонозный (гнойно-некротический), гангренозный [1, 8, 9].

Предрасполагающими факторами к возникновению ПМ являются: лактостаз; трещины сосков; аномалии развития сосков (плоские, втянутые, добавочные); структурные изменения молочных желез (мастопатия, добавочные доли, большие размеры молочных желез, рубцовые изменения); гнойный мастит в анамнезе; снижение иммунной реактивности организма; пластика молочных желез; гипер- и гипогалактия; нарушение гигиены и правил грудного вскармливания [2–4].

В исследовании P. Mediano и соавт. [18] были подтверждены как известные факторы риска (семейные случаи мастита, мастит в предыдущих родах, трещины и инфекции сосков, лактостаз), так и выявлены новые интересные факторы, связанные с повышенным риском инфекционного мастита. Среди них чаще встречались у матерей с маститом: родоразрешение путем кесарева сечения, антибиотикотерапия в родах, послеродовом периоде, применение эпидуральной анальгезии, анемия. Антибиотикотерапия оказалась наиболее сильным фактором риска мастита, поскольку она индуцирует отбор антибиотикорезистентных бактерий в молочной железе и элиминацию потенциальных конкурентов. Антибиотики также влияют на микрофлору влагалища и кишечника матери и развитие кишечной микрофлоры ребенка. В связи с вышеуказанным все случаи назначения антибактериальных препаратов в послеродовом периоде должны быть четко обоснованными.

Диагностика послеродового мастита и лактостаза в большинстве случаев устанавливается на основании жалоб, осмотра, результатов клинико-лабораторного обследования, бактериологического исследования молока, УЗИ молочных желез.

Патологический лактостаз развивается на 2–6-е сутки лактации. Общее самочувствие изменяется мало. Температура тела – 38–38,5 °С. Наблюдается равномерное нагрубание и болезненность молочных желез при пальпации. Без стадии патологического лактостаза мастит развивается редко, но между лактостазом и первыми проявлениями серозного мастита может пройти от 8 до 30 дней.

ПМ преимущественно возникает у первобеременных женщин, в возрастной группе 30 и более лет. Чаще всего в процесс вовлекается наружный квадрат железы, в дальнейшем воспаление может ограничиться первичной

топографией или распространиться на другие участки молочной железы [1, 4, 8].

Мастит, как правило, начинается остро и характеризуется: повышением температуры тела (38 °C и выше) с ознобом или без него; ухудшением общего состояния (головная боль, слабость); появлением болей в молочной железе, особенно при кормлении и сцеживании; явлениями лактостаза, увеличением молочной железы в объеме; появлением уплотнений в различных участках молочной железы: при серозном мастите без четких контуров, при инфильтративном – плотный инфильтрат с четкими контурами, при гнойном мастите – плотный с четкими контурами (границами) инфильтрат с участками размягчения, с выраженным отеком тканей над очагом воспаления; гиперемией кожных покровов железы в области поражения; увеличением регионарных подмышечных лимфатических узлов; затрудненным опорожнением молочной железы при сцеживании.

При запоздалом и неэффективном лечении серозная форма ПМ в течение 1–3 дней переходит в инфильтративную, которая продолжается в течение 5–10 дней. Если инфильтрат не рассасывается, обычно происходит его нагноение. Преобладающей формой ПМ является инфильтративно-гнойный мастит (у 2/3 больных), который может протекать в виде диффузной и узловой формы.

Для диффузной формы (более частой) характерно наличие выраженного плотного инфильтрата с пропитыванием тканей гноем (наподобие пчелиных сот) без явно-го абсцедирования.

При узловой форме образуется небольшой изолированный округлый инфильтрат без признаков абсцедирования. Эту форму заболевания можно отнести к стертой, так как самочувствие и состояние больной не изменены, а клинические и гематологические изменения не характерны для гнойного мастита.

Второй по частоте является абсцедирующая форма гнойного ПМ – фурункулез ареолы, абсцесс ареолы, абсцессы в толще и позади молочной железы. Наиболее тяжелая форма – флегмонозный мастит, при котором возможна генерализация инфекции с переходом в сепсис. При флегмонозном мастите имеется обширное диффузное гнойное поражение молочной железы, течение заболевания тяжелое. Наблюдаются повторные ознобы с повышением температуры тела до 40 °C. Молочная железа значительно увеличена в объеме; болезненна; кожа отечная, гиперемированная с синюшным оттенком.

В современных условиях, наряду с типичной клинической картиной ПМ, встречаются стертые формы заболевания, характеризующиеся невыраженными симптомами, несоответствием между клиническими проявлениями заболевания и тяжестью патологического процесса, что обуславливает в ряде случаев позднюю обращаемость, несвоевременную диагностику и запоздалую терапию [6, 7].

Основными принципами лечения мастита являются:

- продолжение грудного вскармливания и поддерживающее консультирование;
- своевременное регулярное сцеживание молока;

ЛАКТАНЗА®

ЕСТЕСТВЕННАЯ ЗАЩИТА ОТ ЛАКТОСТАЗА И МАСТИТА
С ДВОЙНОЙ ПОЛЬЗОЙ ДЛЯ МАМЫ И МАЛЫША

С 1-го дня
после родов!¹



Lc
40

LACTOBACILLUS
FERMENTUM

активный компонент
Лактанзы®, выделенный
из грудного молока¹:

- Естественный для матери и ребенка¹
- В 2 раза снижает риск мастита¹
- Уменьшает боль в груди при кормлении¹
- Снижает частоту инфекций у ребенка^{2,3}



ООО «Анджелини Фарма Рус», 123001, г. Москва, Трехурудный пер., д. 9, стр. 2, Тел.: +7 (495) 933 3950.

1, Hurtado JA, Maldonado-Lobón JA, Diaz-Ropero MP, et al. Oral Administration to Nursing Women of Lactobacillus fermentum CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial. Breastfeed Med. 2017;12(4):202–209. 2, Mercedes Gil-Campos, Miguel Angel Lopez, Maria Victoria Rodriguez-Benitez, Julio Romero, et al. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: A Randomized Controlled Trial. Pharmacological Research 65 (2012) 231–238. 3, Maldonado J, Cahabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, López-Huertas E, Geerlings A, Valero AD, Olivares M, Lara-Villoslada F. Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; Jan;54(1):56–61.

Lactanza/DTC-adv.module-24/06/2019 Реклама

КОРМИТЬ БЕЗ БОЛИ ЭТО НОРМАЛЬНО!

Узнайте больше на сайте www.lactanza.ru

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

- элиминация возбудителя (антибактериальная терапия);
- лечение трещин сосков;
- раннее начало лечения;
- проведение лечения с учетом формы и фазы процесса.

В прошлом подавление лактации часто было включено в ведение лактостаза и мастита [1, 9]. В настоящее время предпочтение отдается поддержанию лактации, так как продолжение грудного вскармливания и регулярное сцеживание способствуют уменьшению застоя молока, элиминации микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности.

До начала лечения и после окончания антибактериальной терапии необходимо проводить бактериологическое исследование молока и отделяемого из молочной железы с определением чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам. Проведение только консервативной терапии возможно при наличии лактостаза, серозного и инфильтративного мастита.

Лечение может проводиться как в амбулаторных условиях, так и в стационаре в зависимости от состояния пациентки. Системные признаки должны быть ограничены лихорадкой и умеренным недомоганием. В случае амбулаторного лечения повторный осмотр и оценка состояния пациентки обязательны в течение 24–48 часов. Если отсутствует положительная динамика, женщина должна быть госпитализирована.

Учитывая высокую антибиотикорезистентность основных возбудителей мастита, в последнее время проводилось достаточное количество исследований, посвященных оптимизации терапии данной патологии. Одним из перспективных направлений явилось использование пробиотиков для лечения мастита, так как было показано наличие в грудном молоке высокого уровня штаммов лактобактерий.

В 2003 году было впервые описано присутствие физиологической микробиоты в человеческом молоке [19]. По данным зарубежных авторов, из грудного молока здоровых матерей были выявлены штаммы лактобацилл, относящиеся к видам *Lactobacillus gasseri*, *L. fermentum* и *L. salivarius*. Пробиотический потенциал данных бактерий крайне высок [20].

Проведенные ранее исследования показали, что мастит и болезненность при грудном вскармливании характеризуются бактериальным дисбиозом – процессом, при котором популяция возможных патогенов растет за счет снижения нормальной микробиоты молочных желез [21, 22].

Кроме этого, была показана способность отдельных пробиотических штаммов восстанавливать баланс микробиоты в человеческом молоке за счет снижения бактериальной нагрузки, связанной с маститом. В этих исследованиях были представлены доказательства возможности эффективного решения проблемы мастита с помощью пробиотических бактерий [10, 22, 23].

Одним из пробиотических штаммов, выделенных из грудного молока здоровых женщин, является *Lactobacillus fermentum* CECT5716 [20, 24]. Этот штамм также способен колонизировать молочную железу при его пероральном введении кормящим грудью матерям в капсулах [23]. *L. fermentum* способен колонизировать кишечник человека, обладает высоким уровнем безопасности, противо-

инфекционными и иммуномодулирующими свойствами [24–26]. Кроме того, в ходе РКИ у взрослых субъектов было доказано, что *L. fermentum* может снижать частоту эпизодов, связанных с гриппом, при его введении до и после вакцинации [27].

В дальнейшем исследователями была проведена оценка эффективности перорально вводимых штаммов лактобацилл, выделенных из грудного молока, в качестве лечения инфекционного мастита во время лактации, и было выявлено, что *L. salivarius* CECT5713 и *L. gasseri* CECT5714 представляются эффективной альтернативой антибиотикам в лечении инфекционного мастита [10, 11, 28].

В других работах также была выявлена высокая эффективность применения пробиотиков, в частности *L. fermentum* CECT5716, по сравнению с антибактериальной терапией инфекционного мастита при лактации, и было продемонстрировано снижение нагрузки стафилококками в грудном молоке [22, 23].

В исследовании эффективности пробиотического штамма *L. salivarius* PS2 была отбрана группа женщин с маститом в анамнезе. Авторами отмечено выраженное снижение частоты возникновения послеродового мастита в группе пациенток, получавших пробиотик [28].

В рандомизируемом контролируемом исследовании Hurtado J.A. и соавт. [29] была проведена оценка пробиотического эффекта перорального приема *Lactobacillus fermentum* CECT5716 в отношении частоты мастита у кормящих женщин в течение первых 4 месяцев лактации. Авторами было показано, что прием препарата снизил стафилококковую нагрузку у кормящих и частоту возникновения клинического мастита на 51%. Кроме того, в исследовании путем идентификации с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии было подтверждено, что препарат, содержащий *L. fermentum*, действительно проходил в грудное молоко.

Кроме этого, изучены положительные стороны применения *L. fermentum* CECT5716 у детей первого и второго полугодия жизни. По данным рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования, у детей, получающих смесь с *Lactobacillus fermentum* CECT5716, значительно снижается частота инфекций желудочно-кишечного и респираторного тракта [30, 31].

Таким образом, в результате многочисленных исследований определены следующие положительные эффекты применения *Lactobacillus fermentum* CECT5716 при грудном вскармливании:

1. Применение при первых симптомах боли во время грудного вскармливания способствует снижению болевых ощущений, что благоприятствует поддержанию грудного вскармливания, так как боль в молочной железе является основной причиной преждевременного и нежелательного отказа от кормления грудью.
2. Профилактическое применение способствует снижению риска развития мастита. Снижая концентрацию патогенных бактерий во флоре молочной железы и способствуя восстановлению баланса микрофлоры, препарат делает грудное вскармливание более удобным и здоровым.

3. Применение при остром мастите способствует уменьшению частоты рецидивов мастита. Может использоваться с целью восстановления микрофлоры молочной железы (в том числе после применения антибиотиков), предотвращая повторное возникновение заболевания.

Штамм *Lactobacillus fermentum* Lc40 (CECT5716) имеет естественное происхождение и полностью соответствует критериям безопасности пробиотиков, включен в список таксономических единиц, предлагаемых Европейским управлением по контролю за качеством продуктов питания (EFSA). Данная сертификация присваивается тем штаммам, которые, согласно их истории использования у населения, обладают гарантиями безопасности, не нуждаясь в проведении дополнительных исследований для подтверждения этой безопасности. На российском рынке препарат, содержащий *L. fermentum* CECT5716, зарегистрирован как

Лактанза, показанием к применению данного препарата является профилактика и лечение инфекционного мастита, а также лактостаза у кормящих женщин.

Необходимо помнить, что главными методами, способствующими снижению лактостаза и распространению инфекции, являются улучшение практики грудного вскармливания, включая ранний тесный контакт матери и новорожденного, совместное их размещение, оказание квалифицированной помощи с целью обеспечения правильного прикладывания ребенка к груди, а также неограниченное и исключительное грудное вскармливание, а прием пробиотиков является новой эффективной стратегией лечения и профилактики указанных состояний, способствующей сохранению грудного вскармливания и улучшению здоровья матери и ребенка.



Поступила/Received 21.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Мешалкина И.В. *Послеродовая инфекция*. Под ред. акад. РАМН, Сухих Г.Т. М., 2012. 480 с. [Ordzhonikidze N.V., Emelyanova A.I., Meshalkina I.V. *Postpartum infection*, under the editorship of Acad. of RAMS, Sukhikh G.T. M., 2012. 480 p.] (In Russ).
- World Health Organization. *Postnatal care for mothers and newborns: Highlights from the World Health Organization 2013 Guidelines*. [Accessed on: 01 Ekim 2016]. Available at: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/publications/WHO-MCA-PNC-2014-Briefer_A4.pdf
- Рюмина И.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Зубков В.В. Экзема и трещины сосков у кормящих матерей: профилактика и лечение. *Акушерство и гинекология*. 2014;8:122-126. [Ryumina I.I., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Zubkov V.V. *Eczema and nipple cracks in breastfeeding mothers: prevention and treatment*. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014;8:122-126] (In Russ).
- Bellù R., Condò M. Breastfeeding promotion: evidence and problems. *Pediatr Med Chir*. 2017;39(2):156.
- Contreras G.A., Rodriguez J.M. Mastitis: Comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011;16:339-356.
- Пустотина О.А. Лактационный мастит: теория и практика медицинской помощи. По материалам лечения 642 родильниц с маститом под руководством Б.Л. Гуртовой. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;5:105-108. [Pustotina O.A. *Lactational mastitis: the theory and practice of medical care. A case study of treatment of 642 puerperas with mastitis under the guidance of B.L. Gurtovoy*. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2013;5:105-108.] (In Russ).
- Karaçam Z., Sağlık M. Breastfeeding problems and interventions performed on problems: systematic review based on studies made in Turkey. *Turk Pediatr Ars*. 2018;53(3):134-148.
- Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Лактационный мастит. Методы лечения и профилактики. *Акушерство и гинекология*. 2015;5:101-103. [Voevodin S.M., Shemanaeva T.V. *Lactational mastitis. Methods of treatment and prevention*. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2015;5:101-103.] (In Russ).
- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с. [Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. Under the editorship of V.N. Serov, G.T. Sukhikh, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky. 3rd ed., revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media, 2016. 1136 p.] (In Russ).
- Jimenez E., Fernandez L., Maldonado A et al. Oral administration of *Lactobacillus* strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:4650-55.
- Popova B., Mitev D., Nikolov A. The role of mother's milk and breast feeding. medical problems during the lactation period *Lactobacillus fermentum* – a new approach towards the prevention and the treatment of acute and subacute mastitis. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2016;55(3):47-52.
- Delgado S., Arroyo R., Jimenez E. et al. *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: Potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol* 2009;9:82.
- Branch-Elliman W., Golen T.H., Gold H.S. et al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* postpartum breast abscess. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):71-7.
- WHO. Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part I: definition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
- Яковлев Я.Я., Манеров Ф.К. Оценка факторов риска лактостаза и лактационного мастита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:67-72. [Yakovlev Y.Ya., Manerov F.K. *Evaluation of risk factors for lactostasis and lactational mastitis*. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozrenie*. 2015;1:67-72.] (In Russ).
- Lumbiganon P., Martis R., Laopaiboon M. et al. Antenatal breastfeeding education for increasing breastfeeding duration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD006425.
- McFadden A., Gavine A., Renfrew M.J. et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD001141.
- Mediano P., Fernandez L., Rodriguez J.M. et al. Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:195.
- Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr* 2003;143:754-58.
- Martin R., Olivares M., Marin M.L. et al. Probiotic potential of 3 *Lactobacilli* strains isolated from human breast milk. *J Hum Lact* 2005;21:8-17.
- Fernandez L., Arroyo R., Espinosa I. et al. Probiotics for human lactational mastitis. *Benef Microbes* 2014;5:169-83.
- Maldonado-Lobon J.A., Diaz-Lopez M.A., Carputo R. et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduces *Staphylococcus* load in the breastmilk of lactating mothers suffering breast pain: A randomized controlled trial. *Breastfeed Med* 2015;10:425-32.
- Arroyo R., Martin V., Maldonado A. et al. Treatment of infectious mastitis during lactation: Antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis* 2010;50:1551-58.
- Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Martin R. et al. Anti-microbial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol* 2006;101:72-79.
- Diaz-Ropero M.P., Martin R., Sierra S. et al. Two *Lactobacillus* strains, isolated from breast milk, differently modulate the immune response. *J Appl Microbiol* 2007;102:337-43.
- Cárdenas N., Laiño J.E., Delgado S. et al. Relationships between the genome and some phenotypical properties of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, a probiotic strain isolated from human milk. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(10):4343-53.
- Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Sierra S. et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition* 2007; 23:254-60
- Fernandez L., Cárdenas N., Arroyo R. et al. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy. *Clin Infect Dis* 2016;62:568-73.
- Hurtado J.A., Maldonado-Lobon J.A., Diaz-Ropero M.P. et al. Oral Administration to Nursing Women of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Prevents Lactational Mastitis Development: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med*. 2017;12(4):202-209.
- Gil-Campos M., López M.Á., Rodríguez-Benítez M.V. et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized controlled trial. *Pharmacol Res*. 2012;65(2):231-8.
- Maldonado J., Cañabate F., Sempere L. et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):55-61. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18.

Вульвовагинальный кандидоз:

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Н.А. БУРАЛКИНА, О.В. ШАБАЛОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Информация об авторах:

Буралкина Наталья Александровна – д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатоло-

гии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(926) 405-62-83; e-mail: natalyaburalkina@yandex.ru
Шабалова Ольга Валерьевна – ординатор 2 года, Федеральное государствен-

ное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

В статье отражены основные проблемы диагностики и лечения пациенток с вульвовагинальным кандидозом (ВВК). Отмечено, что *C. albicans* вызывает кандидоз в 75–80% случаев. Клиническими формами ВВК являются: острый ВВК, хронический (рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз (ХРВВК). Описаны основные диагностические подходы в лечении и предотвращении рецидивов заболевания. В статье представлены данные об использовании вагинального крема Клотримазол 2% Эспарма ГмбХ в качестве средства для лечения ВВК.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, диагностика, лечение, флуконазол, *C. albicans*, вагинальный крем Клотримазол 2% компании Эспарма ГмбХ.

Для цитирования: Буралкина Н.А., Шабалова О.В. Вульвовагинальный кандидоз: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Медицинский совет.* 2019;12:142-145. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-142-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vulvovaginal candidiasis:

ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

Nataliya A. BURALKINA, Olga V. SHABALOVA

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, 4, Oparina str.

Author credentials:

Buralkina Nataliya Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgery Department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and

Perinatology named after V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru т. 8-926-405-62-83

Shabalova Olga Valerievna – Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology named after V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of Russian Federation

ABSTRACT

The article represents the main problems of diagnosis and treatment of patients with vulvovaginal candidiasis (VVC). It is noted that *C. albicans* causes candidiasis in 75-80% of cases. Clinical forms of VVC include acute VVC and chronic (recurrent) vulvovaginal candidiasis (HRVVC). The main diagnostic approaches in the treatment and prevention of disease recurrence are described. The article presents data on the use of Clotrimazole vaginal cream 2% (Esparma) to treat VVC.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, diagnosis, treatment, fluconazole, *C. albicans*, vaginal cream Clotrimazole 2% (Esparma GmbH).

For citing: Buralkina N.A., Shabalova O.V. Vulvovaginal candidiasis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:142-145. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-142-145>.

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Микроценоз (микробиоценоз) влагалища – экологически и пространственно обособленная часть микробиоценоза человека, состоящая из микроорганизмов нескольких генетически близких типов, связанных между собой общими требованиями к среде обитания, нередко в значительной степени создаваемой самой совокупностью микроорганизмов, составляющих микробиоценоз. Микробиоценоз влагалища – это динамическая система, компоненты которой взаимосвязаны [1]. В состав нормальной микрофлоры влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста входит большое количество *Lactobacillus* spp., из которых главную роль играют протективные виды, продуцирующие перекись водорода: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, а также *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. celibiosus* и др., количество которых в вагинальной жидкости достигает 10⁷–10⁹ КОЕ/мл (рис.) [1].

В 1995 г. была предложена классификация микроскопических характеристик 4 типов вагинального биотопа [1]. Данная классификация была разработана с учетом существующих на конец XX века достижений клинической микробиологии и заменила классификации А. Heurlein (1910) о 4 степенях чистоты влагалища и О. Jirov и соавт. (1948) о 6 картинах влагалищного микробиоценоза. Эти классификации в настоящее время малоинформативны и имеют лишь историческое значение.

1. Нормоценоз характеризуется доминированием лактобацилл, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, бластоспор, псевдогифов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток. Подобная картина отражает типичное состояние нормального биотопа влагалища.
2. Промежуточный тип биоценоза влагалища характеризуется умеренным или незначительным количеством лактобацилл, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек; обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.
3. Дисбиоз влагалища выражается в незначительном количестве или полном отсутствии лактобацилл, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлоре, наличии «ключевых клеток», вариабельном количестве лейкоцитов, отсутствии или незавершенности фагоцитоза – соответствует микробиологической картине бактериального вагиноза.
4. Вагинит – полимикробная картина мазка, большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, наличие выраженного фагоцитоза соответствует неспецифическому (аэробному) вагиниту.

При обнаружении возбудителей «специфических» инфекций (гонококков, хламидий, трихомонад, *Mycoplasma genitalium*), а также псевдогифов и бластоспор, характерных для грибковой инфекции, устанавливается

соответствующий этиологический диагноз. При наличии воспалительной реакции в отсутствие этих микроорганизмов, полимикробной картины мазка вагинит считают «неспецифическим».

Предложенная классификация сочетает микробиологическую интерпретацию влагалищного мазка, характеристику клинической картины и соответствующую конкретную нозологическую форму, а потому является определяющим заключением к принятию врачом решения о необходимости лечения [1].

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционная болезнь с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванная заражением грибами рода *Candida*. У женщин эта болезнь характеризуется генитальным зудом, жжением или выделениями из влагалища. У мужчин данное заболевание характеризуется зудящими высыпаниями на половом члене. Передача происходит эндогенным распространением или половым путем.

Синонимы: вульвовагинальный кандидоз, кандидозный вульвовагинит, генитальный кандидоз, кандидоз вульвы и влагалища.

Код по МКБ-10

B37 Кандидоз

B37.3 Кандидоз вульвы и вагины

B37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций

Кандидозный:

■ баланит (N51.2*)

B37.9 Кандидоз неуточненный

N77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях

N76.0 Острый вагинит

N73.3 Подострый и хронический вагинит

В структуре инфекционной патологии нижнего отдела гениталий частота встречаемости ВВК составляет от 30 до 45% [2, 3]. Количество случаев заболеваемости увеличивается у женщин после начала половой жизни, однако может встречаться у девочек-подростков [4] и у женщин в пери- и постменопаузе, хотя частота обнаружения кандид снижается на 7% с каждым годом [5, 6].

В 75–80% случаев возбудителем ВВК является *Candida albicans* [7]. Вторым по частоте возбудителем заболевания является *Candida glabrata*, ее выявление, как правило, характерно для резистентных случаев или хронического течения заболевания и отличается устойчивостью к лечению. Менее часто данную патологию

● **Рисунок.** *Lactobacillus*

● **Figure.** *Lactobacillus*



a. *L. acidophilus* (x1.000). b. *L. lactis*. Gram stain (x1.000). c. *L. bulgaricus*; phase contrast (x600)

вызывают *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и *Candida parapsilosis* [8, 9]. Грибы рода *Candida* – это одноклеточные микроорганизмы, аэробы, относительно большой величины, округлой формы, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, способны образовывать псевдомицелий. Стенка клетки кандиды содержит фосфолипазу, которая способствует проникновению гриба в эпителиальную клетку [10]. При гистологическом исследовании биопсированных кусочков слизистой обнаружено глубокое проникновение грибов и размножение их как в поверхностных и промежуточных, так и в базальных клетках эпителиального слоя [11]. Однако следует отметить, что грибы рода *C. albicans* могут находиться во влагалище здоровых женщин (кандидоносительство) [12] и при определенных условиях под действием экзо- и/или эндогенных факторов становятся патогенными, вызывая заболевание.

Формирование кандидозной инфекции возникает после адгезии грибов к поверхности слизистой оболочки, где происходит их колонизация, далее инвазия в эпителий с преодолением эпителиального барьера слизистой, затем грибы попадают в соединительную ткань собственной пластинки с преодолением тканевых и клеточных защитных механизмов. Следующим этапом возбудитель проникает в сосуды, где происходит гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. Чаще инфекционный процесс при ВВК затрагивает только поверхностные слои эпителия влагалища.

Основные клинические проявления данного заболевания (выделения из половых путей, зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов, болезненные ощущения при половом акте) и высокая частота рецидивов (от 5 до 15%) снижают качество жизни таких пациенток. Кроме того, кандидозный вульвовагинит приводит к увеличению осложнений во время беременности, таких как самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, угроза прерывания, хориоамнионит, врожденный кожный кандидоз. Указанными фактами подтверждается актуальность описываемой проблемы и необходимость подбора эффективной терапии, направленной на улучшение качества жизни пациенток и снижение частоты рецидивов [13].

КЛАССИФИКАЦИЯ ВВК

В российской литературе принято выделять две клинические формы ВВК:

- острый вульвовагинальный кандидоз;
- рецидивирующий (хронический) вульвовагинальный кандидоз (не менее 4 обострений ВВК в течение 12 мес.).

В классификации, предложенной D. Eschenbach, используемой в настоящее время в рекомендациях США (CDC 2015) [7, 14] и других стран, выделяют неосложненный и осложненный ВВК. Неосложненный ВВК предполагает впервые выявленный или спорадически (менее 4 раз в год) возникающий ВВК с умеренными проявлениями вагинита у женщины без сопутствующих

факторов риска, сопровождающихся подавлением иммунитета (СД, цитостатики, глюкокортикоиды и др.), вызванный *C. albicans*.

Одним из наиболее доступных и простых методов диагностики ВВК является микроскопическое исследование. Наиболее информативна окраска вагинальных мазков по Граму. При наличии в исследуемом материале кандид в нативных препаратах обнаруживают круглые или овальные дрожжевые клетки и псевдомицелий. Также микроскопия позволяет определить общее количество микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале. Культуральное исследование особо важно при наличии ХРВВК. Оно позволяет определить родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к противогрибковым препаратам, сопутствующую бактериальную флору [7].

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к лечению ВВК: женщины с симптомами ВВК, у которых диагноз ВВК подтвержден обнаружением *Candida spp.* в ходе лабораторных исследований. Лечение не показано при обнаружении *Candida spp.* у женщин без симптомов (носительство) и половым партнерам женщин с ВВК в отсутствие у этих партнеров симптомов кандидозного баланита и/или баланопостита.

Доказано, что эффективность однократной дозы флуконазола 150 мг и местного (интравагинального) лечения азолами сопоставимы. Полное купирование симптомов в большинстве случаев происходит через 2–3 дня, эрадикация возбудителей – через 4–7 дней [1]. Клотримазол 2% крем вагинальный – новый продукт в портфеле Эспарма ГмбХ, имеет удобные одноразовые аппликаторы для интравагинального введения. Высокая чувствительность практически ко всем видам кандиды, широкий спектр действия (активен также в отношении Гр+-кокков и трихомонад), высокие концентрации в вагинальном секрете сохраняются в течение 48–72 ч, не оказывает влияния на лактобактерии. Минимизирует риск побочных эффектов (создает высокие концентрации активного вещества в месте введения, не оказывая системного действия на весь организм). В течение 6 последовательных дней препарат вводят один раз в сутки, вечером перед сном. Вводить содержимое заполненного аппликатора (примерно 5 г) как можно глубже во влагалище, в положении лежа на спине, со слегка согнутыми ногами.

Результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования показали, что у пациенток с ТВВК две дозы клотримазола в форме вагинальных таблеток 500 мг и перорального флуконазола 150 мг обеспечивают одинаковые показатели клинического и микологического излечения. Преимуществом клотримазола является более быстрое облегчение симптомов кандидоза и более высокий профиль безопасности [15].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, ВВК является распространенным заболеванием, ухудшающим качество жизни пациенток и нередко приводящим к осложнениям во время беремен-

ности. Учитывая, что в 80–90% случаев возбудителем ВВК является *Candida albicans*, а также учитывая высокую чувствительность данного штамма, можно рекомендовать Клотримазол 2% Эспарма ГмбХ при лечении ВВК как препарат выбора при данной патологии.



Поступила/Received 24.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2013. [Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases involving pathological genital tract secretions of women, Moscow 2013.] (In Russ).
2. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H., Gillespie B., Sobel J.D. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis.* 2000;27:230-235.
3. Ogouyemi-Hounto A., Adisso S., Djamal J., Sanni R., Amangbegnon R., Biokou-Bankote B., Kinde Gazard D., Massougboji A. Place of vulvovaginal candidiasis in the lower genital tract infections and associated risk factors among women in Benin. *J Mycol Med.* 2014 Jun;24(2):100-5.
4. Uvarova E.V. Vulvovaginal candidiasis in girls (guidelines for a practitioner). *Antibiot Khimioter.* 2007;52(4-5):49-55. [Article in Russian].
5. Hoffmann J.N., You H.M., Hedberg E.C., Jordan J.A., McClintock M.K. Prevalence of bacterial vaginosis and *Candida* among postmenopausal women in the United States. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2014 Nov;69(Suppl 2):205-14.
6. Hamad M., Kazandji N., Awadallah S., Allam H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses.* 2014 Mar;57(3):184-90.
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии под редакцией акад. В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. с. 1029. [Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology, under the editorship of Acad. V.I. Kulakov, Prof. V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky GEOTAR-Media, 2006. p. 1029.] (In Russ).
8. Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:637-52.
9. Baykushev R., Ouzounova-Raykova V., Stoykova V., Mitov I. Reliable microbiological diagnosis of vulvovaginal candidiasis. *Akush Ginekol (Sofia).* 2014;53(4):17-20.
10. Bassyouni R.H., Wegdan A.A., Abdelmoneim A., Said W., AboElnaga F. Phospholipase and Aspartyl Proteinase Activities of *Candida* Species Causing Vulvovaginal Candidiasis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Microbiol Biotechnol.* 2015 Oct 28;25(10):1734-41.
11. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG.* 2015 May;122(6):785-94.
12. Beigi R.H., Meyn L.A., Moore D.M., Krohn M.A., Hillier S.L. Vaginal yeast colonization in non-pregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 2004;104:926-30.
13. Aguin T.J., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep.* 2015 Jun;17(6):462.
14. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, доступно на www.cdc.gov.
15. Zhou X., Li T., Fan S. et al. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Mycoses.* 2016 Apr 13.





Фосфомицин ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций мочеполовой системы

- Активен в отношении внутриклеточных возбудителей



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
тел.: +7 (499) 579-33-70



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы для введения в комплекте

КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы для введения в комплекте

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.

Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов

А.Л. ТИХОМИРОВ¹, С.И. САРСАНЯ²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральный центр репродукции «Санта-Мария»: 127051, Россия, г. Москва, Цветной бульвар, д. 25, стр. 5

Информация об авторах:

Тихомиров Александр Леонидович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 178-28-31; e-mail: pacificoff@mail.ru

Сарсания Светлана Иновровна – врач акушер-гинеколог Федерального центра репродукции «Санта-Мария»; тел.: +7 (495) 989-89-81

РЕЗЮМЕ

Высокая частота рецидивов бактериального вагиноза, несмотря на проведение противомикробной терапии, привела к поиску альтернативных методов лечения, которые можно было бы назначать совместно с уже применяющимися препаратами или в виде монотерапии. Поэтому при дисбиозах влагалища логичным и физиологичным по регулирующему влиянию на микрофлору и механизму терапевтической активности считается назначение пробиотиков. В статье приведены ситуационные клинические примеры применения пробиотика Вагилак.

Ключевые слова: биоценоз влагалища, бактериальный вагиноз, первый пероральный пробиотик, *L. rhamnosus GR-1*[®] и *L. reuteri RC-14*[®]

Для цитирования: Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. COMPLIANCE при терапии влагалищных дисбиозов. *Медицинский совет.* 2019;12:146-152. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-146-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Compliance in the treatment of vaginal dysbiosis

Alexander L. TIKHOMIROV¹, Svetlana I. SANSANIA²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St.

² Santa-Maria Federal Reproduction Center: 127051, Russia, Moscow, Tsvetnoy Boulevard, 25, Bldg. 5

Author credentials:

Tikhomirov Alexander Leonidovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 178-28-31; e-mail: pacificoff@mail.ru

Sansania Svetlana Inorovna – an obstetrician-gynecologist, Santa-Maria Federal Reproduction Center; tel.: +7 (495) 989-89-81

ABSTRACT

The high recurrence rate, despite antimicrobial therapy, led to the search for alternative therapies that could be prescribed in conjunction with drugs already used or as monotherapy. Therefore, in cases of dysbiosis, logical and physiological, according to the regulatory influence on the microflora and the mechanism of therapeutic activity, is the appointment of probiotics. The article provides case studies of the use of probiotic Vagilak.

Keywords: vaginal biocenosis, bacterial vaginosis, first oral probiotic, *L. rhamnosus GR-1*[®] and *L. reuteri RC-14*[®]

For citing: Tikhomirov A.L., Sansania S.I. Compliance in the treatment of vaginal dysbiosis. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:146-152. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-146-152>.

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

Важным компонентом влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовоксильные бактерии. Эволюция влагалищного биотопа обусловила развитие адаптационных механизмов, позволяющих активно развиваться этим микроорганизмам во влагалищной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические

связи, и успешно конкурировать с факультативной и транзитной микрофлорой.

Нормоценоз влагалища базируется на сочетании кислой среды и колонизационной резистентности. Патогенные и условно-патогенные возбудители колонизируются преимущественно в щелочной среде. В норме реакция влагалищного содержимого – pH от 3,8 до 4,5, и

только в этом случае в биотопе преобладают лактобактерии, которые способны объединяться в особые сообщества – биопленки, формируя наиболее мощный фактор защиты влагалища от адгезии и инвазии патогенов: полноценная лактобациллярная биопленка нередко способна предотвращать адгезию даже возбудителей ИППП. Благодаря способности активно размножаться во влагалищной среде, адгезировать на поверхности эпителиоцитов, ферментировать гликоген с накоплением органических кислот, синтезировать перекись водорода, лизоцим, бактериоцины, стимулировать местный иммунитет, лактобациллы наиболее приспособлены к колонизации влагалища и защите его от заселения условно-патогенными микроорганизмами [1].

В состав нормального вагинального содержимого также входят различные анаэробные или аэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, суммарный титр которых составляет 10^8 – 10^{12} КОЕ/мл (факультативно-анаэробные бактерии встречаются в концентрации 10^3 – 10^5 КОЕ/мл, анаэробные – в концентрации 10^5 – 10^9 КОЕ/мл).

Нормальная микрофлора препятствует заселению организма человека патогенами (конкуренция), противодействует патогенным бактериям (биоциды), синтезирует и экскретирует витамины (питательные вещества для клетки-хозяина), стимулирует развитие иммунной системы и тканей, а также оказывает поддержку естественному процессу оздоровления.

Микробные биоценозы являются чрезвычайно чувствительными биологическими индикаторами, реагирующими на многие воздействия. Их состав и функции зависят от возраста человека, пола, особенностей питания, климата, экологических условий и огромного количества других факторов.

В случае изменения микроэкологии влагалища и увеличения pH создаются неблагоприятные условия для роста лактобактерий и благоприятные – для размножения бактерий, которые ассоциируются с бактериальным вагинозом (БВ).

Избыточный рост патогенных бактерий (дисбактериоз) и большинство инфекционных заболеваний начинаются с адгезии патогенных микроорганизмов к поверхности эпителиальных тканей человека (кожа и слизистые оболочки), которые находятся в непосредственном контакте с внешней средой [2]. К участкам проникновения патогенов в человеческий организм относятся мочеполовые пути, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и глаза. Вагинальный дисбиоз занимает особое место среди различных нарушений микрофлоры. Наиболее распространенная форма вагинального дисбиоза – бактериальный вагиноз, который может осложнять течение беременности, приводить к развитию самопроизвольных выкидышей, преждевременному излитию околоплодных вод, инфицированию плода и др. Длительно существующий дисбиоз может быть причиной бесплодия. У женщин в программе ЭКО бактериальный вагиноз снижает частоту имплантации, а также может вызвать интранатальную гибель плода [3].

Согласно рекомендациям европейского руководства, IUSTI и ВОЗ от 2011 г., лечение БВ показано в следующих ситуациях:

- при наличии симптомов;
- вне зависимости от наличия симптомов: пациенткам, планирующим хирургические операции на влагалище, шейке, теле и придатках матки;
- беременным с преждевременными родами или поздним выкидышем в анамнезе.

В качестве средств первого этапа в рекомендациях IUSTI/WHO (2011) и CDC (2010) в настоящее время приведены метронидазол, клиндамицин, применяемые перорально или вагинально. Они имеют примерно одинаковые показатели эффективности в отношении излечения [4, 5].

Однако у 10–15% женщин первоначальная противомикробная терапия неэффективна. Среди пациенток, которые хорошо реагируют на лечение, у 69% в течение 1 года развиваются рецидивы бактериального вагиноза, что приводит к необходимости повторного приема антибиотиков [6].

Так, у антибиотиков есть серьезные недостатки: большинство из них не обладают избирательностью в отношении патогенов и уничтожают не только патогены, но и здоровую микробиоту человека [7].

Другими серьезными следствиями применения антибиотиков является формирование резистентности микробов их действию и неблагоприятные побочные эффекты. Резистентность к антибиотикам – чрезвычайно серьезная проблема, которая со временем становится все опаснее и опаснее. Уже существуют микроорганизмы, которые вызывают заболевания, не поддающиеся лечению из-за их стойкости к действию всех известных классов антибиотиков. По этой причине реальной угрозой становится наступление постантибиотической эры, когда антибиотики могут утратить свою эффективность.

Высокая частота рецидивов бактериального вагиноза, несмотря на проведение противомикробной терапии, привела к поиску альтернативных методов лечения, которые можно было бы назначать совместно с уже применяющимися препаратами или в виде монотерапии. Поэтому в случаях дисбиозов логичным и физиологичным по регулируемому влиянию на микрофлору и механизму терапевтической активности является назначение пробиотиков – препаратов из живых бактерий нормального биоценоза, свободных от побочного действия химических элементов на различных этапах лечения в зависимости от ситуации.

Так, группой исследователей из США и Нидерландов было проведено рандомизированное двойное слепое исследование с участием 252 женщин постменопаузального возраста с рецидивирующими инфекциями мочеполовых путей (ИМП), получавших в течение 12 месяцев с целью профилактики или ко-тримоксазол (480 мг 1 р/сут), или капсулы для приема внутрь, содержащие *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 (2 р/сут).

У женщин, профилактически принимавших лактобактерии в течение 12 месяцев, отмечалось снижение среднего числа ИМП с 6,8 до 3,3, тогда как у пациенток, полу-

чавших ко-тримоксазол, число ИМП снизилось с 7,0 до 2,9. При этом исследователи отмечали рост резистентности *Escherichia coli* к ко-тримоксазолу, триметоприму и амоксициллину с 20–40 до 80–95%. Данные показатели постепенно снижались в течение 3 месяцев после отмены антибиотика. Таким образом, если в качестве первичного конечного критерия оценки рассматривать число предотвращенных эпизодов ИМП, то лактобактерии менее эффективны, однако назначение ко-тримоксазола сопровождалось ростом антибиотикорезистентности урпатогенной кишечной палочки.

Использование антибиотиков с целью профилактики ИМП становится все более проблематичным ввиду широкого распространения резистентности к часто назначаемым препаратам, роста числа инфекций, вызываемых *Clostridium difficile*, при этом расширяется понимание роли целостности микробиома в сохранении здоровья человека. В контексте сохранения нетронутой микрофлоры кишечника вызывают интерес подходы к профилактике ИМП без назначения антибиотиков. Суммируя все данные, авторами был сделан вывод, что, несмотря на более низкую эффективность по сравнению с антибактериальными препаратами, лактобактерии являются адекватной альтернативой для профилактики ИМП, например у женщин, отказывающихся от приема антибиотиков [8].

Напомним, что среди лактобацилл, колонизирующих влагалище, наиболее часто выделяют *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*. Поэтому и в качестве пробиотиков обычно используются грамположительные кисломолочные бактерии (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* и *L. johnsonii*).

ВОЗ, Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO) заключают, что пробиотики в целом и штаммы RC-14[®] и GR-1[®] считаются «общепризнанно безопасными» и имеют GRAS-статус (Generally Regarded As Safe). Это означает, что они могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности. В 2007 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) присвоило бактериям *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus rhamnosus* статус «Квалифицированная презумпция безопасности» (QPS) – статус, присваиваемый на уровне вида.

Однако накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что пробиотики оказывают штамм-специфичные эффекты. Поэтому позитивные эффекты, оказываемые определенным штаммом, нельзя приписывать другим штаммам, даже если они принадлежат к тому же виду микроорганизмов [9].

Положительное действие пробиотиков при заболеваниях человека имеет различные механизмы. Пробиотики вырабатывают антимикробные соединения [10–12] и видоизменяют специфические рецепторы к токсинам, блокируя, таким образом, опосредованные токсинами реакции [13–14], конкурируют с патогенными бактериями за питательные вещества или места адгезии [15].

Отмечают также положительные эффекты пробиотиков, выходящие за пределы их локальной колонизации, что связывают с модуляцией системных иммунологических реакций. Повышение клеточного и гуморального иммунитета было продемонстрировано в исследованиях пробиотиков у животных и у людей, в особенности при инфекциях дыхательных путей. В частности, установлено увеличение общего количества CD4⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов у больных, получавших пробиотики по сравнению с плацебо [16–17].

Пробиотики способны модулировать иммунный ответ, что продемонстрировано во многих исследованиях *in vitro* и *in vivo*, влияют на ряд параметров гуморального, клеточного и неспецифического иммунитета, но конкретные механизмы подобных эффектов остаются неясными, а результаты исследований с различными препаратами пробиотиков достаточно противоречивы [18–24]. Отмечено, что в старших возрастных группах пробиотики повышают активность естественных клеток-киллеров и модулируют неспецифические защитные силы организма [24]. Иммуномодулирующие механизмы действия пробиотиков включают в себя индукцию образования слизи, активацию макрофагов лактобациллами, стимуляцию секреторного иммуноглобулина А (IgA) и нейтрофилов, угнетение высвобождения воспалительных цитокинов и др. Тем не менее остается неясным, являются ли эти иммуномодуляторные эффекты локализованными или системными, одинаковы ли они у здоровых людей и у пациентов с различными заболеваниями, оказывают ли все пробиотики сходные эффекты на иммунную систему. Предполагается, что иммуномодулирующие эффекты пробиотиков могут зависеть от состояния иммунитета человека и дозы препарата, а также различаться у разных штаммов пробиотиков [21, 23, 24].

Мировой лидер по проблеме бактериального вагиноза профессор Гилберт Дондерс (Gilbert G.G. Donders) в систематическом обзоре 2014 г. отмечает, что пероральные пробиотики при бактериальном вагинозе к настоящему моменту располагают хорошей доказательной базой [25].

На современном этапе самый изученный пероральный пробиотический препарат содержит в своем составе штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14[®]. Результат его 20-летнего изучения группой канадских ученых Грегора Рейда (Gregor Reid) и Эндрю Брюса (Andrew Bruce) был удостоен в 2007 г. престижной Международной премии им. И.И. Мечникова в области питания и здоровья (премия Российской академии наук). Изначально при выборе штаммов лактобацилл для конкуренции с патогенами Г. Рейд и Э. Брюс руководствовались следующими принципами: отобранные штаммы должны обладать мощной адгезивной способностью; уменьшать или исключать «прилипание» патогенов; выживать и размножаться в вагинальной среде; синтезировать органические кислоты, перекись водорода и бактериоцины (антимикробные вещества), ингибирующие рост патогенов; проявлять устойчивость к вагинальным бактерицидным средствам, в том числе к спермицидам; не оказывать

токсического воздействия на вагинальный биотоп; коагрегировать (объединяться) с эндогенными бактериями, образуя колонии.

L. rhamnosus GR-1 были выделены из дистальных отделов уретры здоровых женщин, *L. reuteri* RC-14 – выделены из влагалища здоровых женщин. В результате исследований определены взаимодополняющие основные свойства *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14. Выраженным антагонизмом по отношению к грамотрицательной кокковой флоре, устойчивостью к спермицидам (ноноксилону-9) обладает *L. rhamnosus* GR-1. Выраженным антагонизмом к грамположительной кокковой флоре, выработкой перекиси водорода – *L. reuteri* RC-14. В состав лекарственного препарата эти штаммы входят в равной пропорции. Доказано, что оба штамма обладают высокими адгезивными свойствами, то есть они способны к активной фиксации на клетках вагинального эпителия и успешному размножению. Кроме этого, эти штаммы способны вырабатывать специфический поверхностно-активный белок, который помогает им вытеснять патогенные и условно-патогенные бактерии со своей территории, препятствуя их закреплению на поверхности слизистой оболочки. Такая активность проявляется в отношении целого ряда хорошо известных патогенных микроорганизмов: *E. coli*, *Candida* и др. Таким образом, осуществляется дополнительная защита урогенитального тракта от инфекции.

Все вышеперечисленное дало основание для изучения и пополнения данных о свойствах пробиотиков многим исследователям.

Масштабная работа по изучению эффективности пероральных пробиотиков – многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование комбинации *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 в восстановлении вагинального биоценоза – была опубликована в 2013 г. [26]. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Медицинской школы Университета Загреба (Хорватия). У всех исследуемых женщин был лабораторно подтвержден вагинальный дисбиоз (бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, микст-инфекция) или трихомонадный вагинит. Пациентки были разделены на две группы, в одной из которых женщины перорально принимали капсулы с *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14, а в другой – две идентичные капсулы плацебо ежедневно в течение 6 нед. Для лечения трихомонадного вагинита дополнительно назначили метронидазол в дозе 2 г per os однократно. Через 6 и 12 нед. после начала исследования все женщины прошли два дополнительных исследования (окраска вагинальных мазков по Граму). Восстановление вагинальной микробиоты подтвердилось у 40 пациенток исследования (26,9%) в группе плацебо и у 243 (61,5%) – в группе с пробиотиками ($p < 0,001$). По прошествии дополнительных 6 нед. последующего наблюдения результаты микроскопического исследования вагинальных мазков показали: нормоценоз сохранялся у более половины (51,1%) женщин в группе с пробиотиками и только у каждой пятой (20,8%) из группы плацебо ($p < 0,001$). Титр лактобациллляр-

ного пула в культуральном исследовании более 10/5 КОЕ/мл отмечен у 81,5% женщин, принимавших пробиотики, по сравнению с 28,9% из группы плацебо ($p < 0,001$). Таким образом, пробиотические лактобактерии, назначаемые per os, доказали свою эффективность в лечении дисбиозов влагалища.

В 2015 г. малазийскими учеными при исследованиях in vitro впервые зафиксирована мощная фунгицидная эффективность лактобацилл Вагилака в отношении *C. glabrata*, обладающей, как известно, мультилекарственной устойчивостью. Кроме этого, в присутствии *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 (Вагилак) грибы рода *Candida* вообще не проявляли метаболической активности [27].

Терапевтические возможности комбинации *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 могут быть использованы у женщин пре- и постменопаузального возраста, когда снижение функции яичников способствует уменьшению синтеза гликогена в вагинальном эпителии. В результате популяция лактобацилл естественным образом оскудевает, что детерминирует развитие дисбиотических состояний влагалища.

Целью исследования, выполненного в Италии в 2017 г., было определение во влагалище у 60 женщин, находящихся в перименопаузе, присутствия назначаемых внутрь пробиотических штаммов микроорганизмов, у которых обнаружены антимикробные свойства при исследованиях in vitro. Проведено рандомизированное двойное слепое пилотное исследование, в ходе которого пациентки получали:

Lactobacillus acidophilus и *Lactobacillus reuteri* – 1-я группа; *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* – 2-я группа; плацебо – 3-я группа. Каждая группа получала указанные пробиотические штаммы или плацебо внутрь в течение 14 дней и на день 21, т.е. спустя 7 дней после периода отмывки. У каждой пациентки на 0, 7, 14 и 21-й день были взяты мазки из влагалища и проанализированы с помощью ПЦР. В те же периоды времени проводилась оценка антимикробной активности пробиотиков in vitro в отношении штаммов *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Как оказалось, количество *L. acidophilus* и *L. reuteri*, а также *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *B. lactis* статистически достоверно увеличивалось в группе 1 и 2 по сравнению с группой плацебо. Аналогичные статистически значимые изменения наблюдались при оценке на 21-й день. И пробиотики первой, и штаммы второй групп продемонстрировали аналогичные антимикробные свойства. Пробиотические штаммы *L. acidophilus*, *L. reuteri* (группа 1) и *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *B. lactis* (группа 2), выбранные для изучения в данном протоколе благодаря их антимикробной активности в отношении патогенов, ответственных за развитие вагинального дисбиоза и инфекций мочевыводящих путей, при назначении внутрь приводят к бактериальной колонизации влагалища этими же штаммами [28].

Учитывая представленный выше опыт применения пробиотиков, для подтверждения представленных преимуществ препарата представляем наши клинические наблюдения.

Пациентка Г., 18 лет

Жалобы на дискомфорт в области половых органов, грязноватые (сероватые) выделения на ежедневной прокладке, неприятный запах, жжение. В настоящее время – смена места жительства в связи с поступлением в ВУЗ.

Из анамнеза: менструации с 12 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, безболезненные, через 28 дней, 5 дней. Половой жизнью не живет. Гинекологические заболевания и операции: «около 6 мес. назад с подобными жалобами обращалась в ЖК по месту жительства. Диагноз не помнит. Назначен неомицин + нистатин + полимиксин В, который пациентка побоялась использовать. Со временем интенсивность запаха и выделения уменьшились, но усиливались после менструации. Начала использовать ароматические ежедневные прокладки».

Экстрагенитальных заболеваний и аллергий нет. Но в последний месяц отмечает периодическое появление запоров.

С вышеописанными жалобами обратилась на прием.

По результатам клинического, рН-метрии, лабораторного исследования (через естественное отверстие девственной плевы (мазок-соскоб, ПЦР (фемофлор)) обнаружена *Candida albicans* 10³, *Gardnerella vag.* 10⁴, *Enteroc.faec.* 10³, лактобактерии 10².

Диагностика БВ по критериям ВОЗ:

1. Наличие только лактобацилл (норма).
2. Наличие смешанной микрофлоры (в основном лактобацилл) и небольшого количества коккобациллярной микрофлоры (норма).
3. Наличие «ключевых» клеток, смешанной микрофлоры (в основном *Gardnerella* и анаэробных бактерий), а также незначительного количества лактобацилл (БВ, необходимо лечение).
4. Наличие «ключевых» клеток, смешанной микрофлоры в виде грамположительных, грамотрицательных и грамвариабельных кокков и коккобацилл, отсутствие лактобацилл (БВ, необходимо лечение).

Диагноз «Бактериальный вагиноз (на основании 3 критериев Амсея)».

Данное состояние, по-видимому, усугубилось из-за изменения иммунитета на фоне стресса (экзамены), смены климатической зоны, нехарактерного питания, использования ежедневных прокладок, отсутствия гигиенических правил после акта дефекации.

Лечение. Данной пациентке до получения результатов исследований назначен прием Вагилака по 1 капсуле 2 раза в день, 14 дней.

По результатам лабораторных показателей выбор терапии в сторону пробиотика изменен не был.

За это время пациенткой скорректирован режим питания, что привело к регулярной работе ЖКТ, прекращено использование ежедневных прокладок.

Отмечен положительный терапевтический эффект через 5 дней после начала лечения. Проведен контроль лечения через 21 день после окончания терапии. Отмечен рост лактобацилл до 10⁶. У данной пациентки отмечен высокий комплаенс к проведенной терапии,

поскольку ей важна была стоимость, удобство применения, отсутствие побочных эффектов. Терапия бактериального вагиноза у девушек, девочек-подростков требует комплексного подхода, предполагающего не только при необходимости стандартную антибактериальную терапию, но и последующую как пробиотическую, так и гигиеническую коррекцию.

Пациентка Ф., 34 года

Жалобы на густоватые выделения из половых путей, периодически возникающий легкий зуд половых органов, неприятный запах, усиливающийся после полового контакта.

Из анамнеза: менструации с 13 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, безболезненные, через 30 дней, 5–6 дней.

Половая жизнь с 17 лет, вне брака, количество половых партнеров более 10, в настоящее время половой партнер 1 в течение 7 лет.

Б-1: Р-0. А-1 – 2005 г., без осложнений, Контрацепция – ранее презерватив.

В настоящее время не использует. В беременности заинтересована.

Экстрагенитальные заболевания: аутоиммунный тиреоидит. Хронический колит.

Гинекологические заболевания: в период с 1999 по 2008 г. (трихомониаз, хламидиоз, герпес-вирусные инфекции, ВПЧ (16-й и 33-й тип), бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит). 2007 г. СИН I. ВПЧ (в.к.р.) 2007 г. Лазеркоагуляция. С 2010 г. кандидозный вульвовагинит с обострением 3–4 раза в год. Лечение. Последнее обострение 4 мес. назад. 2012 г. – РЛДВ слизистой полости матки по поводу патологии эндометрия (железисто-фиброзные полипы эндометрия).

Бактериальный вагиноз 2 раза в год. Последнее обострение 3 недели назад. Лечение – метронидазол (перорально 500 мг 2 раза в день, 7 дней). Ранее использовала вагинально клиндамицин.

При осмотре: выделения из половых путей гомогенные, серо-белые, умеренного количества с неприятным запахом. Проведена рН-метрия влагалища. По результатам бактериоскопического/бактериологического, ПЦР-исследования обнаружены *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vag.*, *Candida glabrata* 10⁴; лактобактерии отсутствуют.

Диагноз «Бактериальный вагиноз (рецидив)». Диагноз поставлен на основании критериев Амсея, результатов лабораторных показателей.

Наличие частых обострений у данной пациентки связано с резистентностью к проводимой ранее терапии и отсутствием второго этапа с применением пробиотиков.

Лечение. Решено провести двухэтапную терапию тинидазолом с последующим назначением пробиотика Вагилак 2 раза в день, 4 недели. Пробиотик Вагилак выбран неслучайно, поскольку имеются данные о его фунгицидной эффективности в отношении *Candida glabrata*. Длительность терапии обусловлена частыми дисбиотическими состояниями и рецидивами КВВ в анамнезе.

Пациентке рекомендовано воздержаться от половых контактов и обследовать полового партнера.

Проведен контроль лечения через 2, 4 недели после окончания терапии. Полное клиническое излечение подтверждено лабораторными данными. В настоящее время прошло 6 мес. после окончания терапии. Рецидивов бактериального вагиноза и КВВ не наблюдается.

Учитывая данные анамнеза и обследования полового партнера, уролог счел необходимым провести подобное лечение пациенту, в настоящее время половые контакты возобновлены, партнеры планируют беременность.

Пациентка М.Д., 38 лет

Жалобы на легкий зуд и сухость во влагалище, желтоватые скудные выделения, дискомфорт во время полового контакта.

Из анамнеза: менструации с 10 лет, установились сразу, умеренные, регулярные, периодически болезненные, через 28 дней, 4 дня. Половая жизнь с 17 лет, вне брака. Половых партнеров 2 (на протяжении 2 лет).

Контрацепция: КОК, презерватив (последние 4 мес.).

Б-2. Р-1 2001 г., без осложнений. А-1 2018 г. с осложнением ВЗОМТ.

Экстрагенитальные заболевания – отрицает.

Аллергический анамнез: амоксициллин + клавулановая кислота – крапивница.

Гинекологические заболевания: 2004 г. – ВЗОМТ (правосторонний сальпингоофорит). Лечение в стационаре. 2018 г. – медикаментозный аборт с последующим выскабливанием слизистой полости.

Назначенные антибиотики после ЛДВ не принимала, т.к. появилась аллергическая реакция на фоне приема препарата. Лечащему врачу об аллергической реакции не сообщила. Через 2 дня поступила в ГКБ с ВЗОМТ (эндометрит). Проведена адекватная антибактериальная, антимикотическая, дезинтоксикационная терапия. С положительным терапевтическим эффектом пациентка выписана под наблюдение врача-гинеколога по месту жительства. Пациентке подобрана КОК, но с учетом двух половых партнеров дополнительно предохраняется презервативом.

При осмотре слизистая вульвы и влагалища несколько суховата, в области аногенитальной зоны микротрещины. Выделения скудные, желтоватые (микротрещины).

На руках результаты бактериоскопического, бактериологического, цитологического, ПЦР-исследований. Цитология NILM. ПЦР – ИППП, ВПЧ – не обнаружены. Бактериологическое исследование: нет роста нормальной флоры.

Данное дисбиотическое состояние пациентки связано с проведенной ранее массивной антимикотической и антибиотикотерапией, приемом КОК, которые усугубляют сухость влагалища, а презерватив дополнительно травмирует слизистую влагалища. При сборе анамнеза выяснено также, что пациентка использует частые влажные души, что также способствует и усугубляет дисбиоз.

Данной пациентке объяснены правила адекватной личной гигиены, рекомендован курс пробиотика Вагилак

Вагилак®
ИСТОЧНИК ПРОБИОТИЧЕСКИХ
ЛАКТОБАКТЕРИЙ ДЛЯ ЖЕНЩИН¹

Вагилак®
Капсулы для восстановления
микробиоты у женщин

15 капсул

EGIS

1. Инструкция по применению Вагилак® капсулы
Свидетельство о государственной регистрации:
№ КЗ.16.01.78.003.Е.000979.11.18 от 29.11.2018

www.vagilac.ru

Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8.
Тел.: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31,
e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

EGIS

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

2 раза в день в течение 2–4 нед. по результатам динамического наблюдения. Также рекомендовано заменить КОК с 20 мкг этинилэстрадиола на 30 мкг ЭЭ под контролем гемостаза.

На фоне приема пробиотика оценен промежуточный результат бактериологического исследования через 3 недели приема препарата, после данных которого решено продлить терапию Вагилаком до 4 недель.

На фоне проводимой терапии пациентка проявила высокую приверженность к терапии, поскольку улучшилось состояние слизистой влагалища, исчезли сухость, дискомфорт при половых контактах.

Последнее бактериологическое исследование в данном наблюдении проведено через 1 мес. после окончания приема Вагилака. Отмечен рост лактобацилл до 10^7 .

В заключение хотелось бы отметить, что оральный пробиотик на основе штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 успешно используется для лечения вагинальных дисбиозов, в частности бактериального вагино-

за, как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими лекарственными средствами. Вагилак позволяет снять симптомы инфекции, подавить рост патогенной и условно-патогенной флоры, добиться улучшения общего самочувствия пациенток и значительно (почти на 80%) снизить количество рецидивов заболевания. Также препарат показан для лечения и профилактики дисбиозов влагалища, спровоцированных приемом антибактериальных и других лекарственных средств, дисбиозов, развившихся на фоне использования различных средств контрацепции и нерациональной интимной гигиены, в период перименопаузы, возможен прием по показаниям у беременных и кормящих женщин. Используется при подготовке к плановым гинекологическим операциям, родам с целью профилактики осложнений послеоперационного и послеродового периодов. Регулярный прием пробиотика позволяет быстро нормализовать микрофлору влагалища и снизить риск развития инфекций мочеполовой системы естественным и безопасным путем. 

Поступила/Received 1.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тихомиров А.Л., Манухин И.Б. и соавт. *Бактериальный вагиноз*: Учеб. пособие. М., 2017. 49 с. [Tikhomirov A.L., Manukhin I.B. et al. Bacterial vaginosis: a study guide. М., 2017. 49 p.] (In Russ).
2. Gordon J.I., Klaenhammer T.R. A rendezvous with our microbes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4513–4515.
3. Eckert L.O., Moore D.E., Patton D.L. et al. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2003;11:11–17.
4. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369:1961–1971.
5. Austin M.N., Beigi R.H., Meyn L.A., Hillier S.L. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J. Clin. Microbiol*. 2005;43:4492–4497.
6. Bradshaw C.S., Morton A.N., Hocking J. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis*. 2006;193:1478–1486.
7. Sullivan A., Edlund C. & Nord C.E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet infect. Dis*. 2001;1:101–114.
8. Beerepoot M., ter Riet G., Nys S., et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):704–712.
9. Ibnou-Zekri N., Blum S., Schiffrin E.J., von der Weid W.T. Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal Lactobacillus strains that display similar properties in vitro. *Infect. Immun*. 2003;71:428–436.
10. Naidu A.S., Bidlack W.R., Clemens R.A. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 1999;39:13–26.
11. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from a human Lactobacillus strain. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1987;31:1231–1233.
12. Strom K., Sjogren J., Broberg A., Schnurer J. Lactobacillus plantarum MiLAB 393 produces the antifungal cyclic dipeptides cyclo(L-Phe-L-Pro) and cyclo(L-Phe-trans-4-OH-L-Pro) and 3-phenyllactic acid. *Appl. Environ. Microbiol*. 2002;68:4322–4327.
13. Pothoulakis C., Kelly C.P., Joshi M.A., Gao N., O'Keane C.J., Castagliuolo I. et al. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology*. 1993;104:1108–1015.
14. Wilson K.H., Perini F. Role of competition for nutrients in suppression of Clostridium difficile by the colonic microflora. *Infect. Immun*. 1988;56:2610–2614.
15. Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett. Appl. Microbiol*. 2007;45:454–460.
16. de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P., Harder T., Noah C., Laue C. et al. Effect of Lactobacillus gasserii PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin. Nutr*. 2005;24:481–491.
17. Winkler P., de Vrese M., Laue C., Schrezenmeier J. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2005;43:318–326.
18. Reid G., Jass J., Sebulsky M.T., McCormick J.K. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin. Microbiol. Rev*. 2003;16:658–672.
19. Matsuzaki T., Yamazaki R., Hashimoto S., Yokokura T. The effect of oral feeding of Lactobacillus casei strain Shirota on immunoglobulin E production in mice. *J. Dairy Sci*. 1998;81:48–53.
20. Matsuzaki T., Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol. Cell Biol*. 2000;78:67–73.
21. Madsen K., Cornish A., Soper P. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121:580–591.
22. Chiang B.L., Sheih Y.H., Wang L.H., Liao C.K., Gill H.S. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2000;54:849–855.
23. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic Bifidobacterium lactis HN019. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001;74:833–839.
24. Cross M.L., Mortensen R.R., Kudsk J., Gill H.S. Dietary intake of Lactobacillus rhamnosus HN001 enhances production of both Th1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl)*. 2002;191:49–53.
25. Donders G.G. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):645–657. [PMID: 24579850].
26. Vujic G. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study Goran. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2013;168(1):75–79. [PMID: 23395559].
27. Chew S.Y., Cheah Y.K., Seow H.F., Sandai D. and Than L.T.L. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis – causing Candida glabrata isolates. *J. Appl. Microbiol*. 2015;118(5):1180–1190.
28. Mezzasalma V., Manfrini E., Ferri E., Boccardo M., Di Gennaro P., Schiano I., Michelotti A., Labra M. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent urogenital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(1):163–172.

Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей

М.Н. КУДЫКИН

Ассоциация ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области: 603141, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Геологов, д. 1, пом. п. 29

Информация об авторе:

Кудыкин Максим Николаевич – д.м.н., исполнительный директор общественной организации «Ассоциация ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области»; вице-президент Ассоциации флебологов России; тел.: +7(902) 304-75-75; e-mail: mady5@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В работе обсуждаются актуальные представления о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях хронических заболеваний вен и хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Отражены современные представления о механизме действия ангиотропных препаратов в симптоматическом лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей и хронической венозной недостаточности, актуализируются сведения о преимуществах микронизированной очищенной флавоноидной фракции для терапии всех клинических классов хронических заболеваний вен.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, пост-тромботический синдром, диосмин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, флеботропная терапия

Для цитирования: Кудыкин М.Н. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Медицинский совет.* 2019;12:153-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-153-158>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities

Maxim N. KUDYKIN

Association of Angiologists, Phlebologists and Vascular Surgeons of Nizhny Novgorod Region: 603141, Russia, Nizhny Novgorod, Geologov St., 1, Office 29

Author credentials:

Kudykin Maxim Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med.), Executive Director of the public organization «Association of Angiologists, Phlebologists and Vascular Surgeons of Nizhny Novgorod Region»; Vice-President of Association of Phlebologists of Russia; tel.: +7(902) 304-75-75; e-mail: mady5@yandex.ru

ABSTRACT

The article discusses up-to-date concepts of the prevalence, pathogenesis and clinical manifestations of chronic venous diseases and chronic venous insufficiency of the lower extremities. It discusses the current views on the mechanism of action of various phlebotropic drugs used in the symptomatic treatment of chronic venous diseases of the lower extremities and chronic venous insufficiency, updates data on the advantages of micronized purified flavonoid fraction for the treatment of all clinical classes of chronic venous diseases.

Keywords: chronic venous diseases, chronic venous insufficiency, varicose veins, post-thrombotic syndrome, diosmin, micronized purified flavonoid fraction, phlebotropic therapy

For citing: Kudykin M.N. Treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:153-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-153-158>.

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

Научный поиск в отношении хронических заболеваний вен нижних конечностей характеризуется неослабевающим интересом исследователей к вскрытию глубоких механизмов патогенеза заболевания и изучению возможностей по их коррекции. По-прежнему актуальным является обсуждение патофизиологии и патологической анатомии венозного русла при хронических заболеваниях вен и развитии хрониче-

ской лимфовенозной недостаточности. Научный поиск изучает течение патологических процессов на молекулярном уровне, а действие новых медикаментов и лечебных подходов изучается на клеточном уровне. Такое глубокое и тщательное изучение патологического процесса обосновывает проведение и масштабных клинических испытаний, обширных эпидемиологических исследований в отношении пациентов с хроническими заболева-

ями венозного русла нижних конечностей. Разностороннее изучение приводит к внедрению в клиническую практику оптимальных средств лечения с учетом патогенетического обоснования и не ограничивается только симптоматическим лечением.

Хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВ) – это далеко не однородное патологическое состояние, под которым принято понимать в настоящее время целый комплекс различных патологических процессов. Но все они имеют общий признак, который позволяет говорить о некоторой однородности группы. Так или иначе, в силу разнообразных этиологических причин, при всех ХЗВ происходит нарушение возврата венозной крови из нижних конечностей при сохраненном артериальном притоке, что создает условия для формирования дисбаланса между притекающим к конечности объемом артериальной крови и венозным оттоком, именно такое несоответствие является основным морфологическим субстратом развивающейся при ХЗВ хронической венозной недостаточности (ХВН). Несмотря на различия и в определении патологии, и в патогенезе, и в клиническом подходе, и ХВН, и ХЗВ могут быть взаимосвязаны, а могут рассматриваться и как самостоятельные нозологические формы, что нашло отражение в Международной классификации болезней (МКБ X). Это приводит часто к некоторому искажению клинического мышления, девиациям в назначении терапии и выборе стратегии лечения. Обобщая клинические проявления ХЗВ, принято выделять 4 ведущих клинических синдрома: отечный, варикозный, болевой и синдром трофических нарушений кожи голени (венозная экзема, гиперпигментация кожи в области лодыжек, белая атрофия кожи, липодерматосклероз и фиброз подкожно-жировой клетчатки) [1]. Соответственно, такое разделение позволяет оптимизировать выбор лечебной тактики при обращении пациента с ХЗВ за медицинской помощью и улучшить результаты комплексного лечения.

Глубокое изучение процессов, происходящих на молекулярном и клеточном уровне при прогрессирующей

ХЗВ, демонстрирует важнейшее значение воспаления, происходящего в венозной стенке [2, 3]. Реализация этих процессов хорошо изучена, современные опубликованные результаты исследований этих процессов открывают новые возможности в обосновании применяемой терапии.

Научный поиск и многолетние исследования в изучении патогенеза и этиологии ХЗВ привели к формированию обобщенной и на сегодняшний день общепризнанной классификации ХЗВ – международной классификации CEAP. В настоящее время ее используют в своей рутинной практике клиницисты, врачи-флебологи, сосудистые хирурги и ангиологи, и строятся масштабные эпидемиологические исследования и клинические испытания лекарств и методов лечения ХЗВ. Практически во всех национальных руководствах по лечению ХЗВ звучит призыв к широкому использованию этой классификации. В российском согласительном документе по диагностике и лечению ХЗВ, национальных стандартах лечения и практических рекомендациях также предложен такой подход.

Выделено семь клинических классов, в порядке утяжеления отражающих выраженность симптомов ХЗВ и венозной недостаточности от C0 до C6. При этом внешние проявления венозной патологии, определяющие клинический класс, могут сопровождаться различными жалобами (S) или протекать без симптомов (A). Собственно, проявления заболевания, которые предъявляют в виде жалоб пациенты с ХЗВ, чрезвычайно разнообразны. К сожалению, отсутствие явных веноспецифических симптомов диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики при постановке и формировании диагноза. Тем не менее к симптомам, характерным для ХЗВ, относят ноющую боль, чувство тяжести, ощущение отека, судороги, зуд кожи, покалывание и повышенную усталость нижних конечностей. Выраженность симптомов и их частота возрастают по мере увеличения клинического класса по CEAP (табл.).

Нозологическая форма «хронические заболевания вен» включает все клинические классы (от C0s до C6),

● **Таблица.** Международная классификация ХЗВ (CEAP) [4]

● **Table.** International classification of CVD (CEAP) [4]

Клинический раздел «С» (описание внешних признаков болезни и субъективных жалоб)	Этиологический раздел «Е» (причина заболевания)	Анатомический раздел «А» (локализация патологического процесса)	Патофизиологический раздел «Р» (характер нарушения венозного оттока)
C0 – нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ; C1 – телеангиэктазии или ретикулярные вены; C2 – варикозно измененные подкожные вены; C3 – отек; C4 – трофические изменения кожи и подкожных тканей: <i>a</i> – гиперпигментация и/или варикозная экзема; <i>b</i> – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи; C5 – зажившая венозная язва; C6 – открытая (активная) венозная язва	Ec – врожденное заболевание; Ep – первичное заболевание; Es – вторичное заболевание с известной причиной; Ep – не удается установить этиологический фактор	As – поверхностные вены; Ap – перфорантные вены; Ad – глубокие вены; Ap – не удается выявить изменения в венозной системе	Pr – рефлюкс; Po – окклюзия; Pr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии; Pn – не удается выявить изменения в венозной системе
S – наличие субъективных веноспецифических жалоб A – их отсутствие			

сопровождающиеся субъективными и объективными признаками поражения венозного русла [4].

Особенности современной жизнедеятельности, всеместная гиподинамия, особенности питания, в целом образ жизни в нынешнем социуме способствуют настоящей эпидемии ХЗВ, что становится не только медицинской, но и социальной, государственно значимой проблемой.

Об этом свидетельствуют международные эпидемиологические исследования. Так, было установлено, что признаки ХЗВ могут быть выявлены у 83,6% людей со средним возрастом $50,6 \pm 16,9$ года. При этом начальные формы ХЗВ (C0s-C2) обнаруживают у 58%, а развернутые формы ХВН – у 23% населения [5].

Хронические заболевания вен отличаются постоянно прогрессирующим характером своего развития, персистенцией и утяжелением по мере существования. Крайней формой проявления ХВН являются трофические язвы венозной этиологии (ТЯВЭ). Классификация СЕАР выделяет зажившую (C5) и активную открытую ТЯВЭ (C6). Наблюдение за пациентами с ТЯВЭ продемонстрировало, что у 20% пациентов открытая трофическая язва сохраняется в течение 2 лет, а у почти 70% больных отмечается рецидивирующий характер в следующее пятилетие после первичного закрытия язвенного дефекта.

Очевидно, что длительный срок существования ТЯВЭ определяет и длительный период их лечения, что очень затратно по задействованным материальным и человеческим ресурсам. В итоге это ежегодно приводит в США к потере 2 млн рабочих дней и обходится примерно в 3 млрд долл. В России никогда не проводилась глобальная оценка экономического ущерба, возникающего из-за эпидемии ХЗВ, но совершенно очевидно, что ущерб для общества колоссальный. При этом даже очень высокий уровень оказания специализированной медицинской помощи населению развитых государств, таких как США, не привел к снижению общего количества пациентов с тяжелыми проявлениями ХЗВ. К сожалению, количество больных с открытыми трофическими язвами является константой и составляет 2–3% от общей популяции и не имеет тенденции к снижению [3].

Помимо того, что маргинальные проявления ХЗВ, такие как трофические язвы, часто приводят к стойкой инвалидизации, само по себе сосуществование пациента и ХЗВ приводит к стойкому снижению качества жизни, даже в начальных, но клинически значимых формах. Это происходит прежде всего за счет болевого синдрома и ограничения физической активности [6].

Как уже было отмечено, в настоящее время основополагающим компонентом патогенеза ХЗВ является воспаление в венозной стенке, реализуемое через лейкоцитарно-эндотелиальную реакцию. Поэтому все лечебные воздействия – как хирургическое вмешательство, корректирующее патологический венозный рефлюкс, или устраняющее венозную обструкцию, или ликвидирующее стеноз магистральной вены, так и методы ком-

прессионной терапии, начиная от эластичного биндажа и заканчивая аппаратным пневмомассажем, – направлены в конечном итоге на нормализацию работы венозной стенки.

Особенно широко изучены результаты коррекции венозной дисфункции при воздействии системной фармакологической терапии ХЗВ. Очевидно, что подавление лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии, нормализующее функцию эндотелия, будет находить отражение и в изменении клинических проявлений заболевания.

Существует целый ряд исследований, проведенных как *in vitro* так и *in vivo*, показывающих эффективность в подавлении лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и других компонентов веноспецифического воспаления на фоне приема некоторых фармакологических субстанций и лекарственных препаратов (гепарин, гепариноиды, ацетилсалициловая кислота, флавоноиды и пр.). Вполне определенным является также утверждение, что начало проведения лечения до формирования патологической перестройки венозной стенки и ее клапанного аппарата приводит к уменьшению числа больных с выраженной и тяжелой ХВН [7].

Самой распространенной и широко используемой в клинической практике для лечения ХЗВ является группа флеботропных препаратов, которые в литературе получили название флеботоники и флебопротекторы, что только отчасти отражает их механизм действия. Применение этих средств обосновано многочисленными клиническими исследованиями, и их использование рекомендовано во всех национальных клинических руководствах, в том числе и в российском национальном согласительном документе по лечению и профилактике ХЗВ: назначение флеботропных препаратов предлагает в качестве первоочередных действий [8–17].

В научной литературе, посвященной проблеме лечения ХЗВ, в качестве средств фармакотерапии предлагается к использованию большое количество субстанций, в том числе с не вполне доказанной эффективностью и не внятным механизмом действия, от дериватов крови крупного рогатого скота до некоторых пищеварительных ферментов. Но объективные доказательства влияния на базовый процесс формирования ХЗВ и *in vitro*, и *in vivo* в виде подавления лейкоцитарно-эндотелиальной реакции представлены только для микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) [18].

Исследование RELIEF, в которое было включено 3132 пациента с органическим (клапанная недостаточность) и функциональным (флебопатия) поражением венозной системы нижних конечностей, показало достоверное снижение венозной боли у пациентов. Исследование основывалось на изучении выраженности боли с помощью визуально-аналоговой шкалы и оценки динамики качества жизни с использованием специализированного вопросника (CIVIQ) на различных этапах лечения [19].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности МОФФ в

параллельных группах также изучалась выраженность болевого синдрома и динамика оценки качества жизни. Рассмотрены результаты лечения 1137 больных с выраженными проявлениями ХВН (С3 или С4 по СЕАР). В основной группе степень выраженности боли была статистически значимо меньше, чем в группе с плацебо, через четыре месяца лечения (различия между группами = -0,5 см; $P = 0,031$), статистически значимо улучшались показатели качества жизни при сопоставимой безопасности и переносимости [20].

Представляет интерес еще одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование результатов лечения 592 пациентов (С3-С4 по СЕАР) с выраженным болевым синдромом. Критерием включения в исследование было значение оценки выраженности боли при использовании ВАШ более 4 см. В основной группе лечение включало назначение 1000 мг МОФФ в сутки, в то время как в контрольной группе – плацебо. Контрольными конечными точками были снижение болевого синдрома не менее чем на 3 см по ВАШ и увеличение качества жизни не менее чем на 20 баллов по шкале CIVIQ. Данных результатов удалось добиться у 24,6% основной группы и 14,8% группы плацебо ($RR = 1,67$) [21].

Богатое научное досье, посвященное результатам клинического применения МОФФ, постоянно пополняется новыми исследовательскими работами с дизайном, свидетельствующим о высоком уровне доказательности полученных авторами данных [22–24].

Метаанализ, обобщающий результаты пяти рандомизированных клинических испытаний, показал, что включение МОФФ в лечебную программу способствует более быстрому заживлению ТЯВЭ и достоверно снижает выраженность болевого синдрома [25].

Эффективность диосминсодержащих препаратов не только находит свое отражение в академических научных исследованиях, но и прямо отражается в приверженности врачей к назначению тех или иных препаратов, что выражается в количественном отношении при оценке объема фармацевтического рынка. При его анализе первое место уверенно занимают диосминсодержащие препараты [26].

Арсенал российской клинической практики постоянно расширяется появлением новых лекарственных средств и препаратов. В настоящее время стал доступен препарат Венолайф Дуо 500 и 1000 мг. В Венолайф Дуо, содержащий в своем составе очищенную микронизированную флавоноидную фракцию, входит 90% (450 мг) диосмина и 10% (50 мг) других флавоноидов в пересчете на гесперидин, используемый в терапии ХВН. Венолайф Дуо (комбинация «диосмин + гесперидин») обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность.

Результаты клинических исследований комбинации «диосмин + гесперидин» подтверждают фармакологическую активность препарата в отношении показателей венозной гемодинамики. Статистически достоверный

дозозависимый эффект препарата был продемонстрирован для следующих венозных плетизмографических параметров: венозной емкости, венозной растяжимости, времени венозного опорожнения. Оптимальное соотношение «доза – эффект» наблюдается при приеме 1000 мг в день.

Комбинация «диосмин + гесперидин» повышает венозный тонус: с помощью венозной окклюзионной плетизмографии было показано уменьшение времени венозного опорожнения. У пациентов с признаками выраженного нарушения микроциркуляции после терапии препаратом отмечалось (статистически достоверное по сравнению с плацебо) повышение капиллярной резистентности, оцененной методом ангиостереометрии. Доказана терапевтическая эффективность комбинации «диосмин + гесперидин» при лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-005215).

В комплексном лечении ХЗВ широко используются топические формы лекарственных средств. Их широкое распространение обусловлено удобством применения, низкой по сравнению с системными средствами ценой, доступностью и – в представлении большинства обывателей – большей безопасностью. В условиях российской действительности многочисленные мази, гели, спреи получили крайне широкое распространение. Большинство из них оказываются совершенно бесполезными, эффективность их применения не подтверждается сколько-нибудь значимыми клиническими испытаниями, а эффект, который воспринимается как лечебный, обусловлен отвлекающим, раздражающим действием или противовоспалительным эффектом основного действующего вещества или вспомогательных средств, входящих в состав лекарства. Такая низкая эффективность обусловлена целым рядом факторов, но наиболее значимыми из них являются барьерные свойства эпидермиса, не пропускающие основное действующее вещество до органа-мишени, в рассматриваемом случае до сосудистого русла кожи. Тем не менее эту проблему удалось преодолеть путем включения в состав топического средства молекул-носителей, способных противостоять барьерной функции неповрежденной кожи и доносить действующую молекулу до точки приложения ее эффекта. В состав таких топических средств производители вкладывают гепарин, нестероидные противовоспалительные и флеботропные средства. Местные препараты целесообразно использовать для быстрого купирования симптомов ХЗВ (боль, чувство тяжести и распирания и т. п.) [27]. Одним из топических средств, которое может быть использовано в комплексной терапии ХЗВ, является препарат Венолайф® гель. Препарат Венолайф® – комбинированный препарат для наружного применения, фармакологические свойства которого обусловлены действием входящих в его состав веществ: гепарин – антикоагулянт прямого действия; троксерутин – флеботропный ангиопротектор; декспантенол – провитамин В5 – способствует регене-

рации поврежденных тканей, улучшает всасывание гепарина и троксерутина.

Таким образом, сочетание местного выраженного эффекта геля Венолайф® в комплексной терапии симптомов ХЗВ и патогенетически обоснованного системного действия Венолайф Дуо позволяет существенно улучшить результаты лечения этой категории пациентов. Это происходит за счет быстрого наступления эффекта от применения геля и стойкого длительного патогенетического эффекта системной терапии ХЗВ. В рутинной клинической практике успешно применяется и хорошо себя зарекомендовал тактический алгоритм, предусматривающий прием таблетированной формы препарата на протяжении двух месяцев в суточной дозе 1000 мг. В зависимости от предпочтений и удобства пациента допустимо назначение препарата один раз в день либо суточную дозу можно разбить на два приема. Такие курсы рационально повторять неопределенно долго. Быстрота наступления терапевтического эффекта геля Венолайф® и удобство его применения определяют целесообразность его использования ситуативно, при возникновении выраженного дискомфорта, например после нетипичных для пациента физических нагрузок, как статических, так и динамических. Частое применение геля Венолайф® за счет сбалансированного состава не оказывает деструктивного воздействия на кожу, что допускает его использование по мере требования.

В российской действительности одним из важнейших факторов, определяющих эффективность назначенной терапии, является стоимость комплексного лечения. Очевидно, что в условиях ограниченных ресурсов при необходимости длительной терапии цена назначенного средства будет определять приверженность пациента к лечению, в целом комплаентность при выполнении врачебных назначений. В этой связи очень значимыми представляются данные Росстата: за 2016 г. на медицин-

ское обеспечение одним гражданином Российской Федерации тратится всего 3,6% от всех расходов – это 580 руб. Эта сумма включает в себя практически все направления медицинского обеспечения: диагностические процедуры, лекарственную терапию, немедикаментозное лечение, стоматологические услуги, т.е. практически все медицинские затраты [28]. В таких условиях стоимость оригинальных препаратов оказывается непосильным бременем для пациента и его семьи и заставляет отказываться от лечения, что негативно отражается на качестве жизни, трудоспособности, производительности труда и ведет к еще большему снижению уровня доходов населения. Таким образом, казалось бы, частная проблема лечения отдельной нозологической формы становится значимой и в национальном масштабе. Эту проблему призваны решить создаваемые на территории Российской Федерации новые собственные фармакологические предприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие научные данные позволяют обобщить представления о патогенезе ХЗВ и ХВН, подчеркивая ведущую роль лейкоцитарно-эндотелиальной реакции. Сложилась и полная определенность в необходимости раннего начала терапии, в том числе и до формирования выраженной варикозной трансформации венозной системы нижних конечностей, и основой такого лечения на сегодняшний день являются препараты, содержащие МОФФ. Применение в рутинной клинической практике дженерических препаратов может быть рекомендовано к широкому применению, особенно учитывая экономическое положение дел в нашей стране. Одним из таких средств является Венолайф Дуо, а средством выбора для симптоматической терапии ХЗВ может выступить гель Венолайф®.



Поступила/Received 01.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шлякова А.А., Корнева К.Г., Кудыкин М.Н., Перетягин П.В. Особенности микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической венозной недостаточностью. *Терапевт.* 2014;1:15-18. [Shlyakova A.A., Korneva K.G., Kudykin M.N., Peretyagin P.V. Features of microcirculation of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with chronic venous insufficiency. *Terapevt.* 2014;1:15-18.] (In Russ).
2. Bergan JJ., Schmid-Schonbein G.W., Coleridge-Smith P.D. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355(3):488-96.
3. Nicolaidis A., Kakkos S., Eklof B., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2014;33(2):87-208.
4. Allegra C., Antignani P.-L., Bergan JJ., et al. «С» of CEAP: Suggested definitions and refinements: An international Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg.* 2003;37(1):129-31.
5. Rabe E., Guex J.-J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105-15.
6. Eklof B., Perrin M., Konstantinos T. Delis et al. Up-date terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009;49:498-501.
7. Богачев В.Ю. Современная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Фармацевтический вестник.* 2006;10(2):54–59. [Bogachev V.Yu. Modern pharmacotherapy of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Farmatsevtichesky Vestnik.* 2006;10(2):54–59.] (In Russ).
8. Ruckley C.V., Fowkes F.G.R., Bradbury A.W. Venous Disease. Epidemiology, Management and Delivery of Care. Springer. 1999; 278.
9. Jawien A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40095 patients. *Phlebology.* 2003;8:110-122.
10. Langer R.D., Ho E., Deneberg J.O., et al. Relation-ship between symptoms and venous disease. *Arch Int Med.* 2005;165:1420-1424.
11. Labropoulos N., Stansby G. Venous and Lymphatic Diseases. Taylor & Francis. 2006; 559.
12. Schmid-Schonbein G.W., Granger D.N. Molecular Basis for Microcirculatory Disorders. *Springer.* 2003; 640.
13. Nicolaidis A.N., Allegra C., Bergan J. et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs Guidelines According to Scientific Evidence. *International Angiology.* 2008;27:1-59.
14. Ramelet A.-A., Perrin M., Kern P., Bounameaux H. Phlebology, 5-th edition, Elsevier Masson. 2008:565.

15. Davies A.H. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Nov 17. pii: S1078-5884(15)00699-1. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.09.024.
16. Varicose Veins in the Legs: The Diagnosis and Management of Varicose Veins. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 Jul.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018;3:146-240. [Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Flebologia.* 2018;3:146-240] (In Russ).
18. das Graças C., de Souza M., Cyrino F.Z., de Carvalho J.J. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 May;55(5):694-702. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.009. Epub 2018 Mar 24.
19. Jantet G. RELIEF Study Group. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology.* 2002;53:245-256.
20. Rabe E., Agus G.B., Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol.* 2015 Oct;34(5):428-36. Epub 2015 May 14.
21. Belczak S.Q., Sincos I.R., Campos W., Beserra J., Nering G., Aun R. Venous-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology.* 2014 Aug;29(7):454-60. doi: 10.1177/0268355513489550. Epub 2013 May 16.
22. Maggioli A., Carpentier P. Efficacy of MPFF 1000 mg oral suspension on CVD C0s-C1-related symptoms and quality of life. *Int Angiol.* 2019 Apr;38(2):83-89. doi: 10.23736/S0392-9590.18.04054-3.
23. Stoiko I.M., Iashkin M.N., Tiurin V.P., Gudymovich V.G. Efficacy and safety of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in treatment of venous diseases in geriatric patients. *Angiol Sosud Khir.* 2019;25(1):88-91.
24. Bogachev V.Y., Boldin B.V., Lobanov V.N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol.* 2018 Feb;37(1):71-78. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03868-8. Epub 2017 Sep 22.
25. Colerige-Smith P., Lok C., Ramelet A.A. Venous leg ulcer: meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc. Endovasc. Surg.* 2005;30:198-208.
26. Чеснокова Н.Н., Кононова С.В., Запорожская Л.И., Кудыкин М.Н. Исследование сегмента регионального рынка лекарственных препаратов для лечения и профилактики варикозной болезни нижних конечностей. *Медицинский альманах.* 2015;4(39):205-209. [Chesnokova N.N., Kononova S.V., Zaporozhskaya L.I., Kudykin M.N. Study of the regional market segment of drugs to treat and prevent varicose veins of the lower extremities. *Meditsynsky Almanakh.* 2015;4(39):205-209.] (In Russ).
27. Порембская О.Я., Косенко И.М. Фармакотерапия при хронических заболеваниях вен – как рационально выбрать флеботропный препарат? *Флебология.* 2018;12(3):123-133. <https://doi.org/10.17116/flebo201812312>. [Porembskaya O.Ya., Kosenko I.M. Pharmacotherapy for chronic vein diseases: how to choose efficiently a phlebotropic drug? *Flebologia.* 2018;12(3):123-133. <https://doi.org/10.17116/flebo201812312>.] (In Russ).
28. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/level/раздел:Доходы,расходыиусловияпроживаниядомашниххозяйств. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/level/ section: Incomes, expenses and living conditions of households] (In Russ).

Венолайф дуо

ТЯЖЕСТЬ, ОТЕКИ
И БОЛЬ В НОГАХ¹
МЕШАЮТ ВЫБРАТЬ ТО,
ЧТО ВАМ ХОЧЕТСЯ?



ПРОБЕЖКА



ТАНЦЫ



СВИДАНИЕ

ТЕПЕРЬ ВЫБИРАТЬ ЛЕГКО!

Новинка



ВЕНОЛАЙФ ДУО

ДВОЙНАЯ ФОРМУЛА | КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для укрепления капилляров и повышения венозного тонуса

- КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ² БЛАГОДАРЯ ДВОЙНОЙ ФОРМУЛЕ
- ЛУЧШЕЕ УСВОЕНИЕ БЛАГОДАРЯ МИКРОНИЗАЦИИ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА^{2,3}
- ПРЕИМУЩЕСТВА ЛИДЕРА РЫНКА ПО ВЫГОДНОЙ ЦЕНЕ⁴
- СРЕДСТВО 1-ГО ВЫБОРА ПРИ ОСНОВНЫХ СИМПТОМАХ И ПРИЗНАКАХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН⁵

МИКРОНИЗАЦИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА =
УВЕЛИЧЕННАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ, ЛУЧШЕЕ УСВОЕНИЕ

- ИНГРЕДИЕНТЫ ПРОХОДЯТ СПЕЦИАЛЬНУЮ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНУЮ ОБРАБОТКУ
- ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО МИКРОНИЗИРОВАНО (ДО ЧАСТИЦ 1,6 МИКРОН), ЗА СЧЕТ ЧЕГО УВЕЛИЧИВАЕТСЯ АКТИВНОСТЬ ВСАСЫВАНИЯ ПРЕПАРАТА (БИОДОСТУПНОСТЬ), И ОН ЛУЧШЕ УСВАИВАЕТСЯ⁴



1. Тяжесть, отеки и боль в ногах, обусловленные венозной недостаточностью нижних конечностей; 2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Венолайф ДУО; 3. Богачев В. Ю. "Особенности фармакокинетики хронической венозной недостаточности нижних конечностей" // Амбулаторная хирургия 2016 3-4 (63-64) с. 27; Кириенко А. И. "Хроническая венозная недостаточность с точки зрения врача общей практики" // "Русский медицинский журнал" №8 от 17.04.1998 г. стр. 6; 4. AlphaRM, АБД «Мониторинг движения лекарственных средств (ЛС) розничного сегмента фармацевтического рынка», понедельные данные за период 01.04.19 по 09.06.19, средняя рыночная цена Детралекс (500 мг и 1000 мг № 30) по сравнению с Венолайф ДУО (500 мг и 1000 мг № 30); 5. Рекомендация назначения препаратов микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ), действующее вещество препарата Венолайф ДУО имеет наивысший уровень доказательности по сравнению с рекомендациями по назначению иных препаратов венотоников при всех симптомах и признаках хронических заболеваний вен, за исключением симптома беспричинных ног; Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен, Флебология №3, 2018; 6. Кириенко А. И. "Хроническая венозная недостаточность с точки зрения врача общей практики" // "Русский медицинский журнал" №8 от 17.04.1998 г. стр. 6.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Эффективность экстракта простаты В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ПАТОГЕНАМИ

К.В. КУМАЧЁВ¹, Л.А. ЛОГВИНОВ²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 69 Департамента здравоохранения г. Москвы»: 111558, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 31

² ООО «Бест Клиник»: 117218, Россия, г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 34, корп. 2

Информация об авторах:

Кумачёв Кирилл Васильевич – к.м.н., врач-уролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 69 Департамента

здравоохранения города Москвы; окружной уролог ВАО г. Москвы; тел.: +7 (903) 241-35-24; e-mail: dr_kumachev@rambler.ru

Логвинов Леонид Алексеевич – к.м.н., врач-уролог, заведующий урологическим отделением ООО «Бест Клиник»; тел.: +7 (903) 270-40-16; e-mail: leolog@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Хронический простатит (ХП), по данным различных статистических исследований, – это наиболее распространенное урологическое заболевание среди мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. Этиологическая природа внутриклеточных патогенов в развитии ХП находит в настоящее время все больше подтверждений. С учетом многообразия патогенетических механизмов развития ХП особый интерес представляет воздействующий на различные звенья патогенеза препарат экстракта простаты. Проведено изучение эффективности и безопасности экстракта простаты (суппозитории ректальные) в комплексе с джозамицином. Результаты. Пациенты с ХП, обусловленным внутриклеточными патогенами, получали терапию джозамицином. В первой группе в терапию был включен экстракт простаты (суппозитории ректальные). В обеих группах отмечено значительное улучшение симптоматики и качества жизни по шкале NIH-CPSI как суммарно, так и по отдельным доменам, при этом различия между группами были статистически незначимыми. Количество лейкоцитов в секрете предстательной железы более выражено снизилось в основной группе.

Таким образом, использование экстракта простаты повышало клиническую эффективность лечения, что коррелирует с данными проведенных ранее исследований.

Ключевые слова: хронический простатит, экстракт простаты, джозамицин, антибактериальная терапия

Для цитирования: Кумачёв К.В., Логвинов Л.А. Эффективность экстракта простаты в лечении больных хроническим простатитом, обусловленным внутриклеточными патогенами. *Медицинский совет*. 2019;12:160-165. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-160-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of prostate extract IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS CAUSED BY INTRACELLULAR PATHOGENS

Kirill V. KUMACHEV¹, Leonid A. LOGVINOV²

¹ State Budgetary Healthcare Institution «City Outpatient Clinic No 69 of Moscow Health Department»: 111558, Russia, Moscow, Federativny Prospect, 31

² Best Clinic LLC: 117218, Russia, Moscow, Novocheremushkinskaya St., 34, Bldg. 2

Author credentials:

Kumachyov Kirill Vasilyevich – Cand. of Sci. (Med.), Urologist, State Budgetary Healthcare Institution «City Outpatient Clinic No 69 of Moscow Health

Department»; District Urologist of Eastern Administrative District of Moscow; Tel.: +7 (903) 241-35-24; e-mail: dr_kumachev@rambler.ru

Logvinov Leonid Alekseevich – Cand. of Sci. (Med.), Urologist, Head of Urology Department, Best Clinic LLC; Tel.: +7 (903) 270-40-16; e-mail: leolog@rambler.ru

ABSTRACT

Different statistical studies showed that chronic prostatitis (CP) is the most common urological disease among men aged 20 to 40 years. The etiological nature of intracellular pathogens in the development of CP is currently finding more and more evidence. The prostate extract acting on various pathogenesis units is of particular interest, taking into account the variety of pathogenetic mechanisms of the development of CP. A study of the efficacy and safety of prostate extract (rectal suppositories) combined with josamycin was conducted. Findings. Patients with CP caused by intracellular pathogens received josamycin therapy. The prostate extract was included in the treatment (rectal suppositories) in Group I. Both groups showed a significant improvement in symptoms and quality of life on the NIH-CPSI scale, both in total and in individual domains, and the differences between the groups were

statistically insignificant. The number of leukocytes in the prostate gland secret reduced more significantly in the active treatment group.

Thus, the use of prostate extract increased the clinical efficacy of treatment, which correlates with data from the previous studies.

Keywords: chronic prostatitis, prostate extract, josamycin, antibacterial therapy

For citing: Kumachev K.V., Logvinov L.A. Efficacy of prostate extract in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by intracellular pathogens. *Meditsinsky Sovet*. 2019;12:160-165. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-160-165>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит (ХП), по данным различных статистических исследований, – это наиболее распространенное урологическое заболевание среди мужчин в возрасте от 20 до 40 лет [1–4]. Согласно классификации Национального института здоровья США, основанной на разделении всех форм простатита в зависимости от наличия или отсутствия бактериального агента, лейкоцитов в секрете ПЖ и клинических проявлений, выделяют 4 категории простатита:

- категория I: острый простатит – острая инфекция предстательной железы;
- категория II: хронический бактериальный простатит (ХБП);
- категория III: хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли;
 - категория IIIA: воспалительный синдром хронической тазовой боли;
 - категория IIIB: невоспалительный синдром хронической тазовой боли;
- категория IV: бессимптомный простатит [5].

Частота отдельных форм простатита различна в популяции. Так, острый бактериальный простатит (ОБП) встречается в 5–10%, ХБП – в 5–10%, хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – в 80–90% случаев [6]. Несмотря на широкое распространение классификации NIH NIDDK, она не является повсеместно признанной. Более новый принцип классификации UPOINT основан на клиническом фенотипе ХП/СХТБ при прогнозах улучшения состояния пациентов вследствие лечения и ведения заболевания. UPOINT расшифровывается как мочевого (Urinary), психосоциальный (Psychosocial), органоцентрический (Organ-centric), инфекционный (Infection), неврогенный/системный (Neurogenic/systemic), болевой (Tenderness). Эту систему используют для классификации ХП/СХТБ, чтобы определить их уникальный клинический фенотип для дальнейшего выбора терапии. Показано, что число положительных доменов UPOINT строго коррелирует с тяжестью и длительностью симптомов простатита, оцененного NIH-CPSI [7].

Наиболее часто возбудителями ХБП являются представители семейства *Enterobacteriaceae*. Штаммы *Escherichia coli* вызывают 65–80% случаев ХБП. Различные виды *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* выявляют в 10–15%. Большинство исследователей полагают, что на долю *Enterococcus faecalis* приходится от 5%

до 10% подтвержденных инфекций простаты [5]. По данным М.И. Когана и соавт. (2010), в этиологической структуре ХБП доминировали неклостридиальные анаэробы, которые обнаруживали у 100% больных, коагулазо-негативные стафилококки выделяли из секрета предстательной железы (ПЖ) у 88% пациентов, коринеформные бактерии регистрировали в 65% случаев. Доля представителей семейства *Enterobacteriaceae*, которые, по данным отечественных и зарубежных исследователей, признаны ведущим этиологическим фактором бактериального простатита, была незначительной (10%) [8, 9].

На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос относительно этиологии ХП III категории. Ряд исследователей находит, что превалирование этой категории простатита над инфекционным может быть связано с нарушением дренажной функции простаты и, как следствие, невозможностью получить полноценный материал для бактериологического исследования. Кроме того, не исключается роль персистирующих микроорганизмов, не выявляемых стандартными методами исследований [10].

К инфекционным факторам, вызывающим воспаление при стерильном посеве, относят некоторые внутриклеточные персистирующие микроорганизмы (*C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* и др.) и анаэробы. Поэтому антибиотикотерапия в половине случаев оказывается эффективной для устранения воспаления при неинфекционном ХП [11]. В исследовании, проведенном в 2016 г., показано, что распространенность инфекции, вызванной *M. genitalium*, была статистически достоверно выше у пациентов с простатитом по сравнению с контрольной группой (10% vs 3%, $p = 0,005$) [12].

Диагностический алгоритм лабораторных исследований при ХП включает в себя оценку анамнестических данных, объективных и субъективных симптомов, пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПЖ), общий анализ мочи, посев средней порции мочи, исключение атипичной внутриклеточной инфекции методами полимеразной цепной реакции, микроскопию секрета простаты, бактериологическое исследование (посев) трех порций мочи и секрета (тест, предложенный Meares – Stamey в 1968 г.) [13]. Этот локализационный тест считается трудным для применения в урологической практике и, по мнению ряда авторов, может быть заменен на двустаканную пробу [14]. Больным старше 45 лет целесообразно определение уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови с целью ранней диагностики рака ПЖ.

Перспективным и хорошо себя зарекомендовавшим методом диагностики является также иммуногистохимическое исследование. Такое исследование позволяет выявить тип тканевой реакции и определить стадию воспалительного процесса, которые имеют корреляцию с категориями ХП. Оно позволяет оценить степень агрессивности воспалительного процесса, что имеет важное прогностическое значение. Кроме того, с помощью иммуногистохимического исследования определяются изменения местного иммунитета, способствующие поддержанию воспалительного процесса [15].

Антимикробные препараты из группы фторхинолонов (левофлоксацин, цiproфлоксацин) на сегодняшний день являются препаратами первой линии для лечения ХБП, однако рост резистентности микроорганизмов и наличие побочных эффектов требуют осторожности и обоснованности при назначении фторхинолонов.

В 2016 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US food and drug administration, US FDA) опубликовало официальное обращение, в котором призывает ограничить применение системных фторхинолонов для лечения ряда инфекций, в т. ч. неосложненных инфекций мочевых путей. Ограничение связано с тем, что риск серьезных побочных эффектов, по мнению экспертов, превышает предполагаемую пользу от лечения этими препаратами у описанных категорий пациентов. При этом указывается, что фторхинолоны допустимо использовать, когда нет других альтернативных препаратов [16].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящей системы, если при ХП обнаружены или подозреваются внутриклеточные возбудители (*C. trachomatis*, *M. species*, *U. urealyticum*), следует назначать тетрациклины или макролиды. Кроме того, у пациентов с верифицированным абактериальным простатитом (ХП/СХТБ), не получавших ранее антибактериальную терапию, рекомендуется проведение курса антибактериальной терапии фторхинолонами или тетрациклинами [17].

Отечественное многоцентровое исследование TAURUS [18] было посвящено применению тетрациклинов и макролидов при ХП и показало их высокую эффективность.

Между тем изолированная антибактериальная терапия нередко оказывается малоэффективной при лечении ХБП. Даже при удачной эрадикации микроорганизма, являющегося причиной бактериального простатита, нередко приходится использовать несколько лекарственных препаратов, действующих на разные звенья патогенеза этого заболевания: уменьшающих отек тканей ПЖ, нормализующих кровообращение в ней, устраняющих спазм ее гладкомышечных элементов и нормализующих иммунные реакции.

Среди препаратов животного происхождения, обладающих этими свойствами, можно выделить комплекс водорастворимых биологически активных пептидов, выделенных из ткани простаты быков и бычков, достигших половой зрелости. Действующее вещество экстракт простаты

обладает органотропным действием в отношении ПЖ и позволяет осуществлять патогенетическую терапию заболеваний ПЖ и функционально связанных с ней органов. Кроме того, они обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, влияют на показатели гемостаза, усиливают синтез антигистаминовых и антисеротониновых антител и улучшают микроциркуляцию в пораженном органе. По современным представлениям, биорегуляторные пептиды обладают максимальной физиологичностью и считаются наиболее перспективными среди большого разнообразия средств, имеющих биорегуляторную направленность. Вот почему одним из наиболее перспективных направлений современной медицины является биорегулирующая терапия, основные цели которой – максимально эффективное и безопасное лечение, а также профилактика патологических состояний. Особенности технологии выделения этих пептидов нивелируют их молекулярную видоспецифичность, в результате чего полученные препараты лишаются антигенных свойств и ассоциированных с ними нежелательных побочных эффектов. Клинический результат лечения экстрактом простаты больных с заболеваниями ПЖ проявляется уменьшением болевого синдрома и улучшением половой функции (повышением либидо, восстановлением эректильной функции, улучшением качества оргазма и т. д.) [19, 20].

С.Х. Аль-Шукри и соавт. (1997) изучили влияние экстракта простаты на показатели гемостаза в эксперименте и у больных ХП. Оказалось, что в эксперименте препарат уменьшал более чем в 2 раза первую стадию тромбообразования, а площадь поперечного сечения тромбов – в 1,5 раза [21].

По данным В.Н. Ткачука (2006), после лечения экстрактом простаты удалось добиться симптоматического улучшения у 97% больных ХП, болевой синдром снизился в 3,2 раза по сравнению с исходным уровнем, а расстройств акта мочеиспускания – в 3,1 раза. У больных после лечения улучшились параметры тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Экстракт простаты оказал влияние и на иммунологический статус больных ХП [22].

Нами было проведено изучение эффективности и безопасности препарата экстракт простаты (суппозитории ректальные) в комплексной терапии в лечении пациентов с простатитом II типа. Основной целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности экстракта простаты в лечении пациентов с ХБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 40 пациентов с ХП II типа, с верифицированной внутриклеточной инфекцией (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), разделенных на 2 группы по 30 человек.

Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, жалоб, осмотра, анкетирования пациентов с помощью шкалы NIH-CPSI и оценки качества жизни. Микробиологическое исследование секрета ПЖ прово-

● **Таблица.** Результаты анкетирования пациентов по шкале NIH-CPSI до и после терапии

● **Table.** The patients' NIH-CPSI scores before and after therapy

домен	1-я группа				
	Боль	Мочеиспускание	Влияние симптомов	QoL	Сумма
До лечения	10,3 (±3,75)	6,5 (±2,05)	3,9 (±1,21)	4,27 (±0,91)	24,97 (±5,11)
После лечения	3,6 (±2,54)	2,35 (±1,17)	1,4 (±0,75)	2,12 (±0,68)	9,47 (±3,89)
домен	2-я группа				
	Боль	Мочеиспускание	Влияние симптомов	QoL	Сумма
До лечения	10,5 (±4,4)	6,76 (±2,22)	3,7 (±1,13)	4,23 (±1,2)	25,19 (±5,28)
После лечения	4,45 (±2,66)	3,29 (±0,98)	1,4 (±0,89)	2,42 (±0,65)	11,56 (±3,24)

дили перед началом и после окончания исследования. Проводилось исследование секрета простаты на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* методом ПЦР, клинические и биохимические лабораторные исследования крови и мочи. Всем пациентам старше 45 лет для исключения рака простаты однократно проводили определение общего простатоспецифического антигена крови.

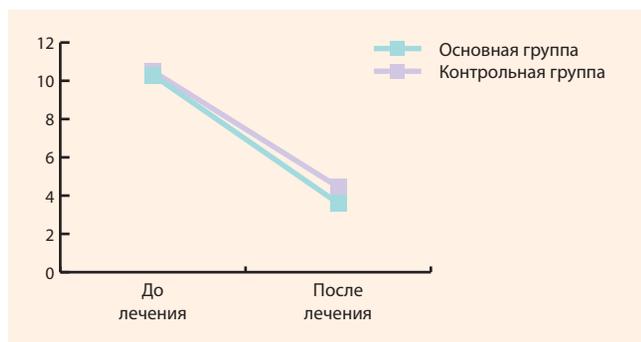
Для оценки состояния ПЖ и функциональных параметров мочеиспускания выполняли трансректальное УЗИ простаты с доплерографией и урофлоуметрию до и после проведенного лечения.

Пациенты были разделены на 2 группы по 20 человек методом случайных чисел. В 1-й группе средний возраст пациентов составил 35,7 (±9,5) года, во 2-й группе – 43,7 (±12,4) года. Статистически достоверной разницы в группах не было. Пациенты обеих групп получали в качестве этиотропной терапии джозамицин в дозировке 1000 мг 2 р/сут в течение 10 дней. Кроме того, пациенты 1-й группы получали экстракт простаты (суппозитории ректальные) по 1 суппозиторию 1 р/сут в течение 20 дней.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения BioStat 2009. Использовались непараметрические методы статистики с применением теста Уилкоксона для зависимых выборок и теста Манна – Уитни для независимых выборок.

● **Рисунок 1.** Динамика домена «Боль» в 1-й (основной) и 2-й (контрольной) группах

● **Figure 1.** Dynamics of Pain domain in Group I (active treatment) and II (control)



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

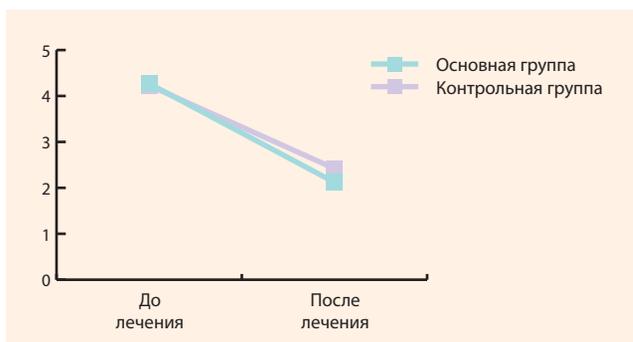
Клиническую эффективность проводимого лечения оценивали по выраженности симптомов ХП до и после лечения на основании заполнения пациентами шкалы-опросника NIH-CPSI. Оценивали как общую сумму баллов, так и отдельные домены (болевого синдром, расстройства мочеиспускания, качество жизни) (табл.).

После терапии статистически значимое снижение баллов зарегистрировано по каждому домену опросника и по результатам суммарной оценки ($p < 0,05$) в обеих группах. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий между группами по результатам анкетирования, отмечено более выраженное снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни у пациентов основной группы. Так, выраженность болевого синдрома уменьшилась в основной группе с 10,3 (±3,75) до 3,6 (±2,54) балла, а в контрольной – с 10,5 (±4,4) до 4,45 (±2,66) балла. Улучшение качества жизни было более выражено в 1-й группе (уменьшение показателя с 4,27 (±0,91) до 2,12 (±0,68)) по сравнению с контрольной группой (с 4,23 (±1,2) до 2,42 (±0,65) балла) (рис. 1, 2).

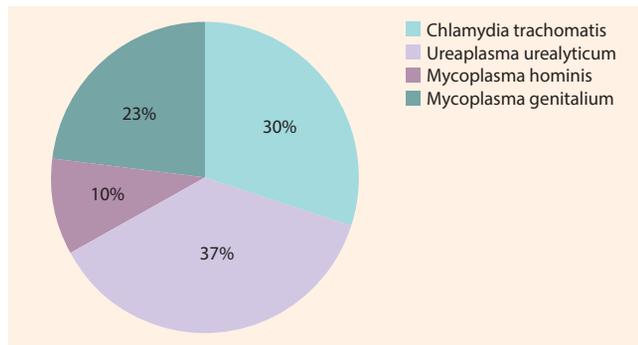
Таким образом, применение экстракта простаты привело к более выраженному уменьшению симптоматики ХП в целом и болевого синдрома в частности, а также к улучшению качества жизни, выявленным при анкетировании с помощью шкалы симптомов ХП NIH-CPSI.

● **Рисунок 2.** Динамика домена «Качество жизни» в 1-й (основной) и 2-й (контрольной) группах

● **Figure 2.** Dynamics of Quality of Life domain in Group I (active treatment) and II (control)



● **Рисунок 3.** Распределение возбудителей в 1-й группе
● **Figure 3.** Distribution of pathogens in Group I



Выраженность противовоспалительного эффекта препарата оценивали на основании результатов микроскопического исследования секрета ПЖ.

Средний показатель количества лейкоцитов в поле зрения у больных основной группы до лечения составил 38,5 ($\pm 17,22$), у пациентов контрольной группы – 35,74 ($\pm 16,6$). Обе группы по данному показателю до лечения не имели статистически значимых различий. В результате проведенного лечения в обеих группах произошло статистически достоверное снижение количества лейкоцитов: в основной группе – до 7,44 ($\pm 5,6$), в контрольной – до 14,1 ($\pm 10,5$) ($p < 0,01$). При этом в основной группе отмечено более выраженное уменьшение количества лейкоцитов ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, более выраженный противовоспалительный эффект был достигнут на фоне применения экстракта простаты.

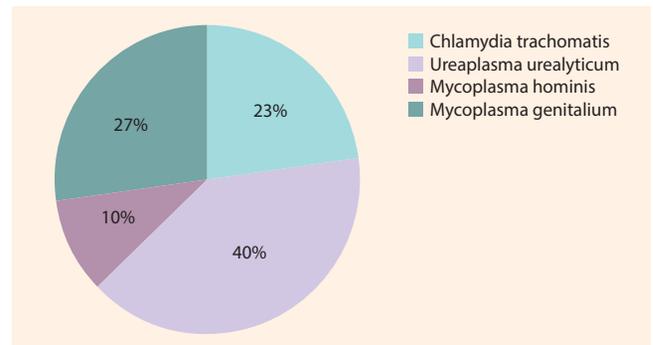
По результатам проведенного исследования секрета ПЖ методом полимеразной цепной реакции до лечения был выявлен следующий спектр возбудителей.

У пациентов 1-й группы: *Chlamydia trachomatis* – 9 (30%), *Ureaplasma urealyticum* – 11 (37%), *Mycoplasma hominis* – 3 (10%), *Mycoplasma genitalium* – 7 (23%) (рис. 3).

У пациентов 2-й группы: *Chlamydia trachomatis* – 7 (23%), *Ureaplasma urealyticum* – 12 (40%), *Mycoplasma hominis* – 3 (10%), *Mycoplasma genitalium* – 8 (27%) (рис. 4).

В результате лечения эрадикация возбудителя (при контроле через 1 и 3 мес.) отмечена в основной группе у 27 (90%), в контрольной – у 28 (93,3%) пациентов.

● **Рисунок 4.** Распределение возбудителей во 2-й группе
● **Figure 4.** Distribution of pathogens in Group II



При анализе данных ультразвукового исследования (ТРУЗИ) ПЖ статистически значимых изменений объема ПЖ зафиксировано не было. При доплерографии показатели гемодинамики в ПЖ (пиковая систолическая скорость, индекс резистентности) достоверно не изменялись до и после лечения в обеих группах.

Оценка безопасности терапии в обеих группах проводилась по следующим показателям: клинический анализ мочи, клинический анализ крови, общий белок, креатинин, мочевины, билирубин, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, глюкоза. Ни в 1-й, ни во 2-й группах до и после лечения данные показатели не выходили за пределы референсных значений, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время экстракт простаты, представляющий собой сочетание водорастворимых, биологически активных пептидов, экстрагированных из простат крупного рогатого скота, является эффективным лекарственным средством для патогенетической терапии ХП. Несомненные достоинства препарата, такие как воздействие на различные звенья патогенеза ХП, а также хорошая переносимость и безопасность обуславливают возможность его дальнейшего успешного применения при лечении ХП.



Поступила/Received 18.10.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Практическая урология.* Руководство для врачей. Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. М.: Медфорум, 2012. 352 с. [Practical urology. A guide for physicians. Under the editorship of P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev. M.: Medforum, 2012. 352 p.] (In Russ).
2. Аполихин О.И., Абдуллин И.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. Хронический простатит. Плениум правления Российского общества урологов. Материалы. Саратов, 8-10 июня 2004 г. [Apolikhin O.I., Abdullin I.I., Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Egorov A.A. Chronic prostatitis. Plenum of the Board of the Russian Urological Society. Materials. Saratov, June 8-10, 2004 M., 2004: 5-12.] (In Russ).
3. Kriger J.N., Nyberg L.J., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA*. 1999;51:578-84.
4. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Уренков С.Б. и др. Роль бактериальной флоры при хроническом простатите. В кн. 3-я Всероссийская конференция «Мужское здоровье» М., 2006:78-79. [Trapeznikova M.F., Dutov V.V., Urenkov S.B. et al. The role of bacterial flora in chronic prostatitis. In the book: 3rd All-Russian Conference «Men's Health» M., 2006: 78-79.] (In Russ).
5. Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический бактериальный простатит. *Врачебное сословие*. 2004;1–2:18. [Mazo E.B., Popov S.V. Chronic bacterial prostatitis. *Vrachebnoe Sostlovie*. 2004;1–2:18.] (In Russ).
6. Smith C.P. Male chronic pelvic pain: An update. *Indian J Urol*. 2016;32(1):34–9.
7. Lipsky B.A., Byren I., Christopher T., Hoey C.T. Treatment of Bacterial Prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641-1652.
8. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность микроорганизмов, выделенных при хроническом бактериальном простатите. *Consilium medicum*. 2010;7:5-7. [Kogan M.I., Ibishev Kh.S., Naboka Yu.L. Etiological structure and antibiotic sensitivity of microorganisms isolated in chronic bac-

- terial prostatitis. *Consilium medicum*. 2010;7:5-7.] (In Russ).
9. Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(3):10-22. [Bozhedomov V.A. Current treatment options for chronic prostatitis. *Andrologia i Genitalnaya Khirurgia*. 2016;17(3):10-22.] (In Russ).
 10. Rees J., Abrahams M., Doble A. et al. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int*. 2015;116(4):509-25.
 11. Mo X., Zhu C., Gan J., Wang C., Wei F., Gong W., Cai Q. Prevalence and correlates of *Mycoplasma genitalium* infection among prostatitis patients in Shanghai, China. *Sex Health*. 2016 Jul 4.
 12. Meares E.M., Stamey T.A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*. 1968;5:492-518.
 13. Nickel J.C., Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy. *Infect Urol*. 2000;13:S22-S28.
 14. Кудрявцев Ю.В., Логвинов Л.А., Кудрявцева Л.В. Хелперно-супрессорные соотношения при хроническом простатите. Сборник научных трудов «Интерпретация результатов лабораторных методов диагностики урологических заболеваний» М., 2003:198-203. [Kudryavtsev Yu.V., Logvinov L.A., Kudryavtseva L.V. Helper/suppressor ratio in chronic prostatitis. Collection of scientific papers «Interpretation of findings of laboratory methods for the diagnosis of urological diseases» М., 2003:198-203.] (In Russ).
 15. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. May 12, 2016.
 16. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R. et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2018.
 17. Винаров А.З., Стойлов С.В., Козырев С.В. и др. Лечение больных простатитом доксициклином (Юнидокс Солютаб®) и/или джозамицином (Вильпрафен®) в реальной клинической практике. Результаты наблюдательной программы TAURUS. *Урология*. 2015;3:75-8, 80-3. [Vinarov A.Z., Stoilov S.V., Kozyrev S.V. et al. Doxycycline (Unidox Solutab®) and/or josamycin (Vilprafen®) therapy of patients with prostatitis in real clinical practice. The results of TAURUS observational program. *Urologia*. 2015;3:75-8, 80-3.] (In Russ).
 18. Горбачев А.Г., Буракова М.А., Аль-Шукри С.Х. Простатилен: опыт и перспективы клинического применения. СПб.: Наука, 1995. 56 с. [Gorbachev A.G., Burakova M.A., Al-Shukri S. Kh. Prostabilen: experience and prospects for clinical use. SPb.: Science, 1995. 56 p.] (In Russ).
 19. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных с хроническим простатитом. *Урология и нефрология*. 1991;6:40-43. Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Havinson V.Kh. The use of prostabilen in the treatment of patients with chronic prostatitis. *Urologia i Nefrologia*. 1991;6:40-43.] (In Russ).
 20. Аль-Шукри С.Х., Петрищев Н.Н., Горбачев А.Г. и др. Влияние простатилена на показатели гемостаза при хроническом простатите (клинико-экспериментальные исследования). *Урология и нефрология*. 1997;3:38-41. [Al-Shukri S.Kh., Petrishchev N.N., Gorbachev A.G. et al. The effect of prostabilen on hemostasis in chronic prostatitis (clinical and experimental studies). *Urologia i Nefrologia*. 1997;3:38-41.] (In Russ).
 21. Ткачук В.Н. *Хронический простатит. Медицина для всех*. М., 2006. 112 с. [Tkachuk V.N. Chronic prostatitis. *Medicine for all*. М., 2006. 112 p.] (In Russ).



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
группа

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

Влияние дефицита витамина D

НА ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

И.Н. АНТОНОВА, А.П. ГРИГОРЬЯНЦ, В.С. НИКИТИН, А.А. ГРИГОРЬЯНЦ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Сведения об авторах:

Антонова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ; тел.: +7 (921) 745-25-65; e-mail: irina.antonova@mail.ru

Григорьянц Артур Павлович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ; тел.: +7 (921) 907-55-45
Никитин Владимир Сергеевич – ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ГБОУ

ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ; тел.: +7 (931) 224-22-39, e-mail: nikitin0709@gmail.com

Григорьянц Артем Артурович – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: +7 (981) 733-21-17, e-mail: a.g.-juvenale@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Недостаточность витамина D встречается у большинства жителей Северо-Западного региона Российской Федерации. Данное состояние характеризуется снижением прямых и опосредованных эффектов влияния витамина D на органы и системы организма. Авторами выдвинут тезис о специфических особенностях течения воспалительных и репаративных процессов челюстно-лицевой области у пациентов со стоматологической патологией в сочетании с дефицитом витамина D. Проведен ретроспективный анализ имеющихся данных. Результаты упорядочены и систематизированы в материалы данной статьи.

Ключевые слова: витамин D, репаративное заживление, дентальная имплантация, воспалительные заболевания пародонта

Для цитирования: Антонова И.Н., Григорьянц А.П., Никитин В.С., Григорьянц А.А. Влияние дефицита витамина D на характер течения воспалительных и репаративных процессов челюстно-лицевой области. Медицинский совет. 2019;12:166-170. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-166-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of vitamin D

DEFICIENCY ON PROGRESSION OF INFLAMMATION AND REPARATIVE HEALING IN PATIENTS WITH OROFACIAL REGION DISEASES

Irina N. ANTONOVA, Artur P. GRIGORIANTS, Vladimir S. NIKITIN, Artem A. GRIGORIANTS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: 197022, Russia, St. Petersburg, Lva Tolstogo St., 6–8

Author credentials:

Antonova Irina – Professor, chief of department of dental diseases propaedeutics. Saint-Petersburg State Medical University named after professor I.P. Pavlov. Saint-Petersburg. Russian Federation.

Grigoriants Artur – Assistant professor. Department of dental diseases propae-

deutics. Saint-Petersburg State Medical University named after professor I.P. Pavlov. Saint-Petersburg. Russian Federation.

Nikitin Vladimir – Assistant of department of dental diseases propaedeutics. Saint-Petersburg State Medical University

named after professor I.P. Pavlov. Saint-Petersburg. Russian Federation.

Grigoriants Artem – Assistant of department of dental diseases propaedeutics. Saint-Petersburg State Medical University named after professor I.P. Pavlov. Saint-Petersburg. Russian Federation.

ABSTRACT

Average group of patients in North-West region of Russian Federation has a Vitamin D deficiency condition. It is characterizes in decrease of straight and mediated effects of Vitamin D on various viscus systems. Authors put forward the thesis about specific mechanisms of inflammation and reparative healing in patients with Vitamin D deficiency and orofacial region diseases. Retrospective analyses of studies has been performed. Data has been ordered and presented in this article.

Keywords: Vitamin D, hydroxycalciferol, reparative healing, dental implants, periodontal inflammation

For citing: Antonova I.N., Grigoriants A.P., Nikitin V.S., Grigoriants A.A. Influence of vitamin D Deficiency on progression of inflammation and reparative healing in patients with orofacial region diseases. Meditsinsky Sovet. 2019;12:166-170. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-166-170>.

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

Стоматологическое здоровье как неотъемлемая часть общесоматического здоровья находится в непосредственной зависимости от согласованного функционирования человеческого организма в целом. Расстройства данного функционального гомеостаза могут быть вызваны не только воспалительными или инфекционными заболеваниями, но и рядом различных эндемических и дефицитных состояний. К этой группе патологии относится недостаточная обеспеченность и дефицит витамина D.

Недостаточная обеспеченность витамином D в регионах Российской Федерации, по данным различных авторов, достигает 90% [1–3].

Группой исследователей при обследовании жителей Северо-Западного региона была выявлена высокая частота дефицита витамина D. Установлено, что нормальный уровень обеспеченности витамином D имели лишь 16,8% жителей Санкт-Петербурга и Петрозаводска, в то время как недостаток витамина D встречался у 37,5%, а его дефицит – у 45,7%. Выявлено, что снижение уровня витамина D не зависело от возраста обследованных и чаще встречалось у женщин и лиц с избыточной массой тела [4].

Вопросы влияния витамина D на формирование костного матрикса, механизмы костной регенерации и характер течения воспаления изучаются на протяжении длительного периода времени. Известно, что среди так называемых костных эффектов витамина-гормона D значимыми являются поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза, заключающееся в участии в трансмембранном транспорте кальция в кишечнике, реабсорбции кальция в проксимальных канальцах почки. Не менее важной является регулирующая роль витамина D в ремоделировании кости за счет стимуляции синтеза неколлагеновых белков остеокальцина, остеопектина, остеопонтинина остеобластами, подавлении синтеза коллагена I типа, активации дифференцировки остеобластов с последующей резорбцией костной ткани.

Влияние сниженной обеспеченности витамином D на репаративные свойства костной ткани было изучено в ряде экспериментальных исследований. В 1988 г. была опубликована статья, в которой описывалось влияние дефицита витамина D на стабилизацию трансплантата аллогенной кости, остеоиндуктивные процессы, а также реакцию реципиентной области при дефиците витамина D. Крысам с экспериментально смоделированным дефицитом витамина D подкожно имплантировали деминерализованную аллогенную кость. Группа сравнения была представлена животными с нормальной обеспеченностью витамином D. Испытуемым животным не назначали корректирующую терапию. Реакцию реципиентной области оценивали гистологически. В обеих группах наблюдались признаки идентичных воспалительных процессов. Через 3 недели в группе животных с дефицитом витамина D наблюдали значительно меньший объем новообразованной кости и недостаточную минерализацию. При оценке спустя 10 недель ситуация не изменилась [5].

Подобное экспериментальное исследование было проведено в 1992 г. Животным (крысы линии Wistar) с экспериментально индуцированным рахитом имплантировался деминерализованный обезжиренный костный материал здоровых крыс. Вторая группа была представлена здоровыми особями с трансплантированным материалом от крыс с рахитом. Группой контроля были здоровые особи с трансплантированным костным материалом здоровых крыс. В группе контроля наблюдалась нормальная интеграция трансплантата, а также показатели оссификации, соответствующие нормальным. В исследуемой группе было отмечено замедление репаративных процессов и отсутствие минерализации трансплантата. Следующим этапом было назначение препаратов 24,25-OH₂D₃. После курса лечения в исследуемой группе наблюдалось значительное улучшение показателей минерализации и формирования костного матрикса [6].

На клиническом материале проведен ряд исследований влияния костных и внескостных, или плейотропных, эффектов витамина D на исходы различных терапевтических и хирургических схем лечения. В работе Zajonz D. и соавт. (2018), изучавших проблему значения витамина D у пациентов с инфекционными осложнениями, возникающими после тотального протезирования колена и голени, исследовали 3 группы пациентов: группа сравнения – пациенты с инфекционными осложнениями, группа контроля 1 – пациенты с успешным протезированием колена и голени, группа 2 – пациенты с неудачами протезирования неинфекционной природы. Уровень сывороточного 25OH₂D был сопоставим во всех группах, тогда как в обеих группах контроля наблюдалось значительное повышение уровня кальция и щелочной фосфатазы и снижение уровня белкового баланса. При острых инфекционных осложнениях наблюдалось и снижение уровня сывороточного 25OH₂D [7]. Signori V. и соавт. (2015), также рассматривая связь витамина D и инфекционно-воспалительных осложнений протезирования, показали обратную корреляцию между сывороточным 25OH₂D и воспалительными осложнениями артропротезирования. Учеными было сформулировано заключение, что острота воспалительного процесса в кости ассоциирована с более высоким уровнем сывороточного 25OH₂D [8]. Противоречивость имеющихся данных свидетельствует об актуальности данного направления для исследований в будущем.

В стоматологии в настоящее время изучены лишь некоторые аспекты влияния витамина D на характер течения заболеваний зубочелюстной системы. В 2018 г. опубликованы результаты исследования распространенности недостаточности витамина D у лиц, обратившихся за стоматологической хирургической помощью. Из 46 пациентов недостаточность витамина D встречалась в 82,6% случаев, а дефицит – в 15,2% [9].

Xiong Y. и соавт. (2017), изучая влияние витамина D на экспрессию FOXO1-фактора в остеобластах мышей с сахарным диабетом, а также сравнивая качество остеоинтеграции титановых имплантатов по критериям площади контакта имплантата и кости и объема образованного костного вещества, пришли к выводам, что при лечении

витамином D у мышей экспериментальной группы при отсутствии экспрессии FOXO1 наблюдалось стабильное снижение уровня глюкозы и увеличение площади контакта между имплантатом и костью в сравнении с контрольной группой [10]. Также было сформулирована гипотеза, что сочетание назначения витамина D и избирательного ингибитора FOXO1 является перспективным направлением исследования. Zhang P. и соавт. (2018), проводя опыты на экспериментально смоделированном сахарном диабете 2-го типа у мышей, пришли к выводу, что активация витамин D-ассоциированных рецепторов тирозин фосфатазы T-клеток снижает воспаление в периодонте [11].

Другой группой исследователей было установлено влияние витамина D на интерлейкин-1 (ИЛ-1) и на стимулированную продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 в фибробластах человека. Культуры человеческих фибробластов выращивали отдельно в двух группах: с добавлением или без витамина D. Выявлено, что 1,25D₃ влияет на ингибирование продукции ИЛ-6 и ИЛ-8. Исследователями рекомендовано дальнейшее изучение возможности применения витамина D для лечения и профилактики заболеваний пародонта [12].

Perayil J. и соавт. (2015) провели исследование влияния введения кальция и витамина D пациентам с хроническим пародонтитом. Исследуемая группа показала статистически достоверные положительные результаты в динамике заболевания [13]. Назначение витамина D и положительная динамика у пациентов с заболеваниями пародонта также исследованы Мокровой Е.А. (2015). Полученные результаты говорят о необходимости коррекции дефицита витамина D у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта [14].

Наряду с влиянием витамина D на выделение медиаторов воспаления и участие в регуляции течения воспалительного процесса, исследованы и другие механизмы взаимодействия с клетками фибробластического и эпителиального ряда. Данные экспериментальных исследований показали, что витамин D оказывал дозозависимый эффект на рост и дифференцировку человеческих одонтобластов и увеличение щелочной фосфатазы *in vitro* [15]. Yuan F.N. и соавт. (2014) с помощью экспериментально смоделированного дефицита витамина D у крыс оценили дифференцировку и развитие эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта. Результаты показали, что у мышей с дефицитом витамина D происходило статистически достоверное увеличение объема слизистой оболочки. Несмотря на это, гистологическое исследование срезов не обнаружило следы метаплазии. Иммуногистохимический анализ клеток карцином полости рта у людей, по данным исследователей, показал значительное увеличение экспрессии рецепторов к витамину D на поверхности клеток [16].

Andruchov O. и соавт. (2014) проведено исследование влияния витамина D на связочный аппарат периодонта *in vitro*. В качестве материала использовался коммерчески доступный материал культуры клеток периодонта человека. Исследователями установлено, что 25(OH)D значительно снижает секрецию провоспалительных цитокинов

ИЛ-6 и ИЛ-8 периодонтальными клетками, что может снижать тяжесть течения воспаления в периодонте [17].

В исследовании заживления послеоперационных травм на животных (собаках) показано статистически достоверное улучшение заживления раны при использовании костнопластического материала в сочетании с назначением препарата витамина D. Исследователями удалялись премаляры нижней челюсти с обеих сторон. Через 3 месяца создавались стандартизированные дефекты костной ткани с обеих сторон от удаленного зуба и заполнялись костнопластическим веществом. Исследуемой группе назначался препарат витамина D. Результат показал, что животные, принимающие препарат витамина D, имели значительно больший объем новообразованной кости и значительно меньшие вертикальные и горизонтальные дефекты костной ткани [18].

Имеются данные клинических исследований, связанных с влиянием витамина D на течение послеоперационного заживления после удаления третьих моляров. Проводился контроль статуса обеспеченности витамином D у пациентов. За 4 дня до операции назначалась высокодозная терапия витамином D₃ (300000 IU), осуществлялся контроль заживления через 3 и 7 дней после удаления. Пациенты исследуемой группы имели меньший отек мягких тканей и более благоприятное течение заживления постоперационной раны, чем контрольная группа [19].

Schulze-Späte U. и соавт. (2016) проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния витамина D на аугментацию верхнечелюстной пазухи. Исследуемая группа составила 10 пациентов. В качестве поддерживающей терапии им был назначен витамин D₃ (6000 IU) и препарат кальция (600 мг). Сывороточный уровень 25ОНD был сопоставим в обеих группах. Назначение препаратов витамина D и кальция значительно увеличило значение сывороточного 25ОНD в испытуемой группе. Исследователи пришли к выводу, что назначение препарата витамина D значительно увеличивает уровень сывороточного витамина D, потенциально влияя на формирование кости, при этом статистически достоверных различий в стабилизации аугментата выявлено не было [20].

Реактивность периодонта и формирование костной ткани при местном воздействии препаратов витамина D исследовались при ортодонтическом лечении. Iosub Ciug и соавт. (2016) изучали ортодонтическое движение на 6 зубных рядах. Каждый ряд был разделен на контрольный и экспериментальный сегмент. В экспериментальный сегмент местно вводились препараты витамина D. Исследователи пришли к выводам, что местное использование витамина D позволяет увеличить индекс смещения зубов до 70% в сравнении с контрольной группой [21]. Jaisinghani A. и соавт. (2018), изучая потенциальную возможность использования медиаторов костного роста при ортодонтическом лечении, пришли к выводу, что препараты витамина D позволяют получить более предсказуемые результаты [22]. Проведенные исследования ортодонтических перемещений зубов у крыс с назначением препаратов витамина D показали механизмы регуляции

экспрессии HMGB1 ИЛ-6 и ИЛ-8 в клетках периодонта. После снятия ортодонтической нагрузки в исследуемой группе наблюдалось более выраженное снижение медиаторов воспаления [23].

Исследуя взаимосвязь дефицита витамина D с другими эндокринными заболеваниями, Abbassy M.A. и группа авторов (2015) на модели сахарного диабета 1-го типа у крыс оценили влияние введения кальцитонина и витамина D на рост и развитие костной ткани нижней челюсти в срок до 4 недель. Гистологическое исследование срезов челюсти показало значительно лучшее качество костной ткани у исследуемой группы животных в сравнении с группой контроля [24].

Имеются данные о положительном влиянии назначения препаратов витамина D стоматологическим пациентам, которым показана пародонтальная хирургия. Bashutski J.D. и соавт. (2011) описали значительно больший риск осложнений и неудач при осуществлении хирургических вмешательств на пародонте у пациентов с дефицитом витамина D в сроки до 1 года [25].

Результаты хирургических вмешательств, связанных с дентальной имплантацией у пациентов с дефицитом витамина D, являются темой проспективных исследований. Fretwurst T. (2016) описывает два клинических случая потери дентального имплантата в раннем постоперационном периоде у пациентов с дефицитом витамина D [26]. При имплантации у крыс с дефицитом витамина D и назначением корректирующей терапии наблюдалось

значительное увеличение качества костной ткани (96%) и остеоинтеграции (94%) титановых имплантатов в сравнении с контрольной группой [27].

Исследования роста остеообластов на поверхности имплантатов, покрытых оксидом нитрита титана *in vitro*, показали, что при добавлении витамина D количественный показатель остеообластов в исследуемой группе превышает идентичный показатель контрольной группы в полтора раза [28].

Продолжаются исследования о влиянии покрытия витамином D и витамином E поверхностей дентальных имплантатов. Получены данные о стимуляции экспрессии остеокальцина в костной ткани, окружающей имплантат, а также о повышении активности щелочной фосфатазы. Наряду с этим было отмечено увеличение синтеза коллагена III α и фибронектина и снижение ИЛ-6 и ИЛ-8 в фибробластах десны [29–32].

Резюмируя данные вышеуказанных исследований, можно сделать заключение, что витамин D играет важную роль в патогенезе заболеваний зубочелюстной системы и в процессах репаративной регенерации после медицинских вмешательств. Исходя из противоречивых данных по некоторым аспектам влияния обеспеченности витамином D на процессы течения воспаления и репарации при вмешательствах на зубочелюстной системе, следует обоснованно считать актуальным продолжение исследовательской работы в данной области.



Поступила/Received 27.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зазерская И.Е. *Витамин D и репродуктивное здоровье женщины*. СПб.: ООО «Эко-Вектор», 2017; 151 с.
2. Каронова Т.Л., Шмолкина И.А., Тотолян Н.А. Распространенность склероза и уровень обеспеченности витамином D. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(2):121-129.
3. Наумов А.В. Гормон D β как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? *Трудный пациент*. 2018;16(3):20-27.
4. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатия*. 2013;16(3):3-7.
5. Vandersteenhoven J.J., DeLustro F.A., Bell N.H., Turner R.T. Osteoinduction by implants of demineralized allogeneic bone matrix is diminished in vitamin D-deficient rats. *Calcif Tissue Int*. 1988;42(1):39-45.
6. Atkin I., Dean D.D., Muniz O.E., Agundez A., Castiglione G., Cohen G., Howell D.S., Ornoy A. Enhancement of osteoinduction by vitamin D metabolites in rachitic host rats. *J Bone Miner Res*. 1992;7(8):863-75.
7. Zajonc D., Prager F., Edel M., Möbius R., Daikos A., Fakler J.K., Josten C., Kratzsch J., Roth A. The significance of the vitamin D metabolism in the development of periprosthetic infections after THA and TKA: a prospective matched-pair analysis of 240 patients. *Clin Interv Aging*. 2018;17(13):1429-1435. doi:10.2147/CIA.S171307.
8. Signori V., Romanò C.L., De Vecchi E., Mattina R., Drago L. May osteoarticular infections be influenced by vitamin D status? An observational study on selected patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;5(16):183. doi:10.1186/s12891-015-0648-5.
9. Waskiewicz K., Oth O., Kochan N., Evrad L. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D. *Rev Med Brux*. 2018;39(2):70-77. doi:10.30637/2018.17-075. Epub 2018 Feb 23.
10. Xiong Y., Zhang Y., Guo Y., Yuan Y., Guo Q., Gong P., Wu Y. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D β increases implant osseointegration in diabetic mice partly through FoxO1 inactivation in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;16:494(3-4):626-635. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.024. Epub 2017 Oct 26.
11. Zhang P., Zhang W., Zhang D., Wang M., Aprecio R., Ji N., Mohamed O., Li Y., Ding Y., Wang Q. 25-Hydroxyvitamin D β -enhanced PTPN22 positively regulates periodontal inflammation through the JAK/STAT pathway in human oral keratinocytes and a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol Res*. 2018;53(3):467-477. doi:10.1111/jre.12535. Epub 2018 Mar 8.
12. Nakashyan V., Tipton D.A., Karydis A., Livada R., Stein S.H. Effect of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ and 20(OH)D $_3$ on interleukin-1 β -stimulated interleukin-6 and -8 production by human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res*. 2017;52(5):832-841. doi:10.1111/jre.12452. Epub 2017 Mar 27.
13. Perayil J., Menon K.S., Kurup S., Thomas A.E., Fenol A., Vyttopillil R., Bhaskar A., Megha S. Influence of Vitamin D & Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):35-38. doi:10.7860/JCDR/2015/12292.6091. Epub 2015 Jun 1.
14. Мокрова Е.А. Медикаментозная коррекция недостаточности витамина D у пациентов с хроническим пародонтитом как компонент комплексного лечения. *Областная клиническая стоматология*. 2015;9(11):962-965.
15. Mucuk G., Sepet E., Erguven M., Ekmekci O., Bilir A. 1,25-Dihydroxyvitamin D β stimulates odontoblastic differentiation of human dental pulp-stem cells *in vitro*. *Connect Tissue Res*. 2017;58(6):531-541. doi:10.1080/03008207.2016.1264395. Epub 2016 Dec 1.
16. Yuan F.N., Valiyaparambil J., Woods M.C., Tran H., Pant R., Adams J.S., Mallya S.M. Vitamin D signaling regulates oral keratinocyte proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol*. 2014;44(5):1625-1633. doi:10.3892/ijo.2014.2338. Epub 2014 Mar 12.
17. Andrukhov O., Andrukhova O., Hulan U., Tang Y., Bantleon H.P., Rausch-Fan X. Both 25-hydroxyvitamin-D β and 1,25-dihydroxyvitamin-D β reduces inflammatory response in human periodontal ligament cells. *PLoS One*. 2014;28(9):e90301. doi:10.1371/journal.pone.0090301. eCollection 2014.
18. Hong H.H., Chou T.A., Yang J.C., Chang C.J. The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(10):1187-1192. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02284.x. Epub 2011 Sep 5.
19. Oteri G., Cicciù M., Peditto M., Catalano A., Loddo S., Pisano M., Lasco A. Does Vitamin D β Have an Impact on Clinical and Biochemical Parameters Related to Third Molar Surgery. *J*

- Craniofac Surg.* 2016;27(2):469-476. doi:10.1097/SCS.0000000000002389.
20. Schulze-Späte U., Dietrich T., Wu C., Wang K., Has-turk H., Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation – a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(6):701-706. doi:10.1111/clr.12641. Epub 2015 Jul 14.
 21. Iosub Ciur M.D., Zetu I.N., Haba D., Viennot S., Bourgeois D., Andrian S. Evaluation of the Influence of Local Administration of Vitamin D on the Rate of Orthodontic Tooth Movement. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(3):694-699.
 22. Jaisinghani A., Gupta A.A., Raj A.T. The potential use of scaffold-mediated local delivery of bone modulators in accelerated orthodontics: A hypotheses. *Med Hypotheses.* 2018;118:128. doi: 10.1016/j.mehy.2018.07.005. Epub 2018 Jul 4.
 23. Cui J., Li J., Wang W., Han X., Du J., Sun J., Feng W., Liu B., Liu H., Amizuka N., Li M. The effect of calcitriol on high mobility group box 1 expression in periodontal ligament cells during orthodontic tooth movement in rats. *J Mol Histol.* 2016;47(2):221-228. doi:10.1007/s10735-016-9669-0. Epub 2016 Mar 8.
 24. Abbassy M.A., Watari I., Bakry A.S., Ono T., Hassan A.H. Calcitonin and vitamin D3 have high therapeutic potential for improving diabetic mandibular growth. *Int J Oral Sci.* 2016;8(1):39-44. doi: 10.1038/ijos.2015.47.
 25. Bashutski J.D., Eber R.M., Kinney J.S., Benavides E., Maitra S., Braun T.M., Giannobile W.V., McCauley L.K. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res.* 2011;90(8):1007-1012. doi: 10.1177/0022034511407771. Epub 2011 May 9.
 26. Fretwurst T., Grunert S., Woelber J.P., Nelson K., Semper-Hogg W. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int J Implant Dent.* 2016;2(1):24. Epub 2016 Nov 25.
 27. Zhou C., Li Y., Wang X., Shui X., Hu J. 1,25 Dihydroxy vitamin D(3) improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5 Suppl):S174-178. doi: 10.1016/j.oooo.2011.09.030. Epub 2012 May 12.
 28. Durual S., Pernet F., Rieder P., Mekki M., Cattani-Lorente M., Wiskott H.W. Titanium nitride oxide coating on rough titanium stimulates the proliferation of human primary osteoblasts. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(5):552-559. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02033.x. Epub 2010 Nov 19.
 29. Satué M., Monjo M., Ronold H.J., Lyngstadaas S.P., Ramis J.M. Titanium implants coated with UV-irradiated vitamin D precursor and vitamin E: in vivo performance and coating stability. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(4):424-431. doi:10.1111/clr.12815. Epub 2016 Mar 1.
 30. Satué M., Gómez-Florit M., Monjo M., Ramis J.M. Improved human gingival fibroblast response to titanium implants coated with ultraviolet-irradiated vitamin D precursor and vitamin E. *J Periodontol Res.* 2016;51(3):342-349. doi:10.1111/jre.12313. Epub 2015 Aug 14.
 31. Cho Y.J., Heo S.J., Koak J.Y., Kim S.K., Lee S.J., Lee J.H. Promotion of osseointegration of anodized titanium implants with a 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 submicron particle coating. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26(6):1225-1232.
 32. Naito Y., Jimbo R., Bryington M.S., Vandeweghe S., Chrcanovic B.R., Tovar N., Ichikawa T., Paulo G.C., Wennerberg A. The influence of 1 α ,25-dihydroxyvitamin d3 coating on implant osseointegration in the rabbit tibia. *J Oral Maxillofac Res.* 2014;5(3):e3. doi:10.5037/jomr.2014.5303. eCollection 2014 Jul.

 www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



The screenshot shows the official website of the journal 'Remedium'. At the top, there is a search bar and the website URL. Below the header, there are navigation links for 'об издании/about', 'архив/archives', 'подписка/subscription', and 'редакция/editorial'. The main content area features a 'новости' (news) section with several articles dated from 2017, and an 'архив номеров' (archive of issues) section with buttons for each year from 2002 to 2017. The website has 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

Климатогеографические и сезонные особенности СТАТУСА ВИТАМИНА D (25(OH)D) У ПАЦИЕНТОВ В РОССИИ

М.А. МОКРОНОСОВА¹, Д.Г. ДЕНИСОВ², Т.М. ЖЕЛТИКОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»: 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

² ООО «Научно-производственная фирма «ХЕЛИКС»: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, 20

Информация об авторах:

Мокроносова Марина Адольфовна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: +7(499) 917-42-55; e-mail: mmokronosova@mail.ru

Денисов Дмитрий Геннадьевич – медицинский директор ООО «Научно-производственная фирма «ХЕЛИКС»; тел.: +7(812) 607-66-07 (доб. 306); e-mail: ddenisov@medindex.ru

Желтикова Татьяна Михайловна – д.б.н., завлабораторией ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; +7(499) 917-42-55; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D у населения различных городов Российской Федерации. **Материал и методы.** Исследование проводили с сентября 2014 г. по июнь 2018 г. Обследована 104321 сыворотка пациентов (сто четыре тысячи триста двадцать один) из 105 городов Российской Федерации. Из них женщин 80738, что составляло 77,4%, и мужчин 23583 – 22,6%. Для определения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови использовали электрохемилюминесцентный метод. Анализ проводили на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Швейцария). **Результаты.** Концентрация кальцидиола (25(OH)D) у пациентов, проживающих в городах, расположенных в различных климатогеографических районах РФ, варьировала от 3,0 до 237,40 нг/мл. Средняя концентрация 25(OH)D была наименьшей в Махачкале (19,26 ± 0,53 нг/мл), максимальной – в Сургуте (42,5 ± 0,44 нг/мл). Только в 18% городов средняя концентрация 25(OH)D достигала нижнего предела положительного уровня – 30 нг/мл. Более чем у половины пациентов (60,1–81,7%) из всех регионов концентрация 25(OH)D была ниже нормы – меньше 30 нг/мл. Дефицит витамина D (<20 нг/мл) был выявлен почти у трети жителей России (24,1–65,7%). Статистически достоверный наиболее высокий уровень 25(OH)D выявляли в осенние месяцы (30,30 ± 0,30 нг/мл), а наиболее низкий – весной (27,11 ± 0,25 нг/мл). Частота выявления сывороток, где концентрация кальцидиола была ниже нормы (<30 нг/мл), даже осенью была отмечена более чем у половины (57,5%) всей обследованной популяции. **Заключение.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о серьезной недостаточности и даже дефиците витамина D у населения РФ. Нами не выявлена связь между средним уровнем витамина D в сыворотке крови и географической широтой населенного пункта. Однако выявлена зависимость концентрации 25(OH)D от времени года, когда у пациента берут кровь для анализа.

Ключевые слова: витамин D, кальцидиол (25(OH)D), климатогеографические особенности, сезонная динамика

Для цитирования: Мокроносова М.А., Денисов Д.Г., Желтикова Т.М. Климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D (25(OH)D) у пациентов в России. *Медицинский совет.* 2019;12:171-176. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-171-176>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Climategeographic and seasonal specific features of VITAMIN D (25(OH)D) STATUS IN PATIENTS IN RUSSIA

Marina A. MOKRONOSOVA, Dmitry G. DENISOV, Tatyana M. ZHELTIKOVA

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums»: 105064, Russia, Moscow, Maly Kazenny per., 5A

² HELIX Research and Production Firm LLC: 194044, Russia, St. Petersburg, Bolshoi Sampsonievskii Prospect, 20

Author credentials:

Mokronosova Marina Adolfovna – Dr. of Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums; Tel.: +7(499) 917-42-55; e-mail: mmokronosova@mail.ru

Denisov Dmitry Gennadievich – Medical Director, HELIX Research and Production Firm LLC; Tel., +7(812) 607-66-07 (ext. 306); e-mail: ddenisov@medindex.ru

Zheltikova Tatyana Mikhailovna – Dr. of Sci. (Bio), Head of Laboratory, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums; +7 (499) 917-42-55; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru

ABSTRACT

Objective: to assess the climatic and seasonal characteristics of vitamin D status in the population of different cities of the Russian Federation. **Material and methods.** The study was conducted from September 2014 to June 2018. Surveyed 104321 serum of patients (one hundred four thousand three hundred twenty-one) of the 105 cities of the Russian Federation. Of them women: 80738, which was 77.4% of men 23583 – 22,6%. To determine the concentration of 25(OH)D in serum electrochemiluminescent method was used. The analysis was performed on the automatic analyzer Cobas 8000 (Switzerland). **Results.** The concentration of calcidiol (25 (OH) D) in patients living in cities located in different climategeographic regions of the Russian Federation varied from 3.0 to 536.10 ng/ml.

the Average concentration of 25(OH) D was the lowest in Makhachkala (19.26 ± 0.53 ng/ml), the maximum in Surgut (42.5 ± 0.44 ng/ml). Only 18% of the cities average concentration of 25(OH)D reached the lower limit of positive level of 30 ng/ml. More than half of the patients (60,1–81.7 per cent) of all regions, the concentration of 25(OH)D was below normal – less than 30 ng/ml. Vitamin d deficiency (<20 ng / ml) was found in almost a third of the Russian population (24.1–65.7%). The statistically significant highest level of 25(OH)D was detected in the autumn months ($30,30 \pm 0,30$ ng/ml), and the lowest – in the spring ($27,11 \pm 0,25$ ng/ml). The frequency of serum detection, where calcidiol concentration was lower than normal (<30 ng/ml), even in autumn was observed in more than half (57.5%) of the entire population. **Conclusion.** Thus, the data indicate a serious deficiency and even deficiency of vitamin D in the population of the Russian Federation. Us there is no correlation between the average level of vitamin D in the blood serum and the geographical latitude of the settlement. However, the dependence of the concentration of 25 (OH) D on the time of year, when the patient's blood is taken for analysis.

Keywords: vitamin D, calcidiol (25 (OH)D), climategeographic features, seasonal dynamics

For citing: Mokronosova M.A., Denisov D.G., Zheltikova T.M. Climategeographic and seasonal specific features of vitamin D (25(OH)D) status in patients in Russia. *Meditinsky Sovet.* 2019;12:171-176. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-171-176>.

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

Витамин D – это группа биологически активных веществ, функции которых в организме человека весьма разнообразны. Наряду с контролем кальций-фосфорного обмена, он также влияет и на другие физиологические процессы в организме: модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и т.д. [1]. Кальцидиол – 25-гидроксивитамин D (25(OH)D) является наиболее клинически значимым метаболитом витамина D, а его концентрация в сыворотке крови определяет общее состояние метаболизма витамина D в организме [2, 3]. Вновь появляющиеся сведения из разных географических регионов планеты свидетельствуют о том, что дефицит витамина D является всеобщей популяционной проблемой независимо от географии места жительства, возраста, пола и расы. Вероятно, на статус витамина D влияют популяционные особенности генетики, питания, образа жизни, экспозиции ультрафиолета, состояния фарминдустрии [1, 4]. Большое значение имеют и эпидемиологические наблюдения динамики изменения статуса витамина D в человеческих популяциях [5]. Подобные эпидемиологические исследования позволяют решить на государственном уровне проблему профилактики популяционной недостаточности этого важного ингредиента гомеостаза, влияющего на жизненно важные функции организма человека.

Территория Российской Федерации является уникальной с точки зрения исследования популяционных особенностей статуса витамина D: многонациональное население, большой диапазон климатогеографических регионов (экспозиция УФО), единое экономическое пространство, влияющее на особенности питания и фармакологическую коррекцию витамина D [1]. Однако масштабных (с обследованием одновременно более 10000 пациентов) одномоментных межрегиональных исследований по оценке статуса витамина D в России не проводили.

В соответствии с международными и национальными клиническими рекомендациями [1], дефицит витамина D – это когда концентрация 25(OH)D в сыворотке крови меньше 20 нг/мл (меньше 50 нмоль/л), недостаточность – от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни – 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л). Рекомендуемые

целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) (уровень доказательности A I) [1, 6].

Цель исследования: оценить климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D у населения различных городов Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациентов, имеющих факторы риска развития недостаточности витамина D, выбирали методом случайной выборки независимо от сопутствующей коморбидности. Исследование проводили с сентября 2014 г. по июнь 2018 г. Обследована 104321 сыворотка пациентов (сто четыре тысячи триста двадцать один) из 105 городов Российской Федерации. Из них женщин 80738, что составляло 77,4%, и мужчин 23583 – 22,6%. Возраст пациентов варьировал от нескольких месяцев до 81 года. В исследовании преобладали пациенты из возрастных групп от 21 до 45 лет и более 45 лет, на долю которых приходилось 48,2 и 39,2% соответственно. На долю остальных возрастных групп приходилось от 1,2 до 3,2%.

Электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Швейцария) был проанализирован статус витамина D путем определения концентрации 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиола) в сыворотке крови. Данный метод сертифицирован по всем критериям программы стандартного выявления витамина D (Vitamin-D Standardization Certification Program (VDSCP), принятой NIST [7].

Для статистической обработки материала были использованы программы Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследована 104321 сыворотка пациентов из 105 городов и населенных пунктов России. В *таблице 1* и *рисунке 1* представлены данные по средней концентрации кальцидиола ($M \pm m$) у пациентов, проживающих в городах, расположенных в различных климатогеографических районах России. Для статистического анализа

были выбраны те города, в которых количество обследованных пациентов превышало 100 человек (56 городов). Концентрация 25(OH)D в крови пациентов варьировала от 3,0 до 237,40 нг/мл. Средняя концентрация кальцидиола варьировала от $19,26 \pm 0,53$ нг/мл (Махачкала, Северный Кавказ) до $42,5 \pm 0,44$ нг/мл (Сургут, Сибирь). При этом только в 18% городов (10 из 56) средняя концентрация 25(OH)D в сыворотке крови пациентов дости-

гала нижнего предела положительного уровня – 30 нг/мл. Во всех остальных городах уровень витамина D был ниже порогового значения.

Была проанализирована частота выявления дефицита и недостаточности концентрации кальцидиола у пациентов из разных климатогеографических регионов России (табл. 2). Более чем у половины пациентов (60,1–81,7%) из всех регионов концентрация 25(OH)D была ниже

● **Таблица 1.** Средняя концентрация кальцидиола в различных городах России (n=90174)

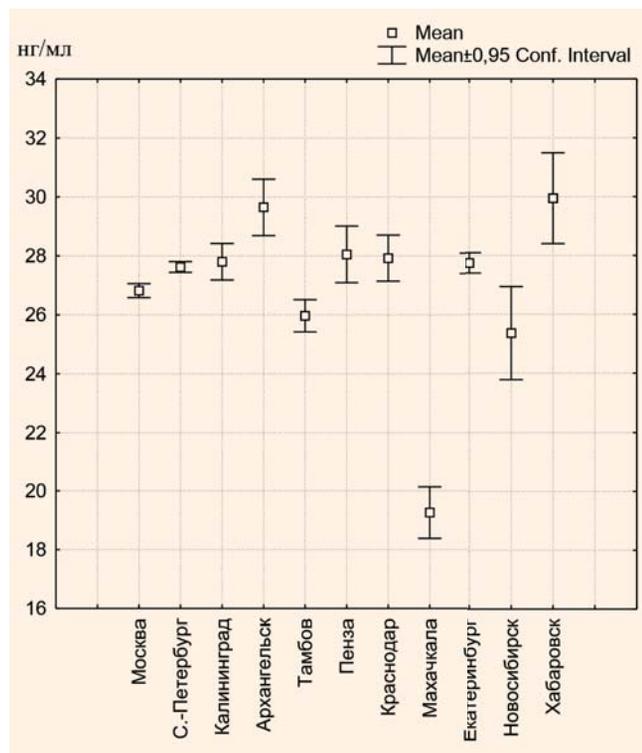
● **Table 1.** Average calcidiol level in various cities of Russia (n = 90,174)

№	Город	Кол-во обследованных пациентов (n)	Средняя концентрация 25(OH)D (нг/мл) (M ± m)
Москва и Московская область			
1	Москва	14747	26,82 ± 0,23
2	Домодедово	143	26,89 ± 1,15
3	Зеленоград	512	25,39 ± 1,10
4	Мытищи	129	29,06 ± 1,30
С.-Петербург, северо-западная и западная часть России			
5	С.-Петербург	29547	27,62 ± 0,10
6	В. Новгород	700	24,34 ± 0,86
7	Великие Луки	213	19,96 ± 1,75
8	Всеволожск	604	26,09 ± 1,08
9	Псков	576	24,58 ± 0,99
10	Калининград	2340	27,80 ± 0,40
11	Петрозаводск	283	27,11 ± 1,55
Север России			
12	Мурманск	160	31,43 ± 1,35
13	Архангельск	1484	29,65 ± 0,67
14	Салехард	224	22,78 ± 0,89
15	Сыктывкар	309	24,87 ± 0,77
Средняя полоса России			
16	Вологда	284	22,73 ± 0,87
17	Владимир	2024	28,68 ± 0,67
18	Орел	128	24,26 ± 1,29
19	Липецк	726	28,70 ± 0,58
20	Курск	485	27,25 ± 0,77
21	Рязань	475	33,65 ± 0,69
22	Тверь	808	24,44 ± 0,84
23	Тула	726	28,13 ± 0,57
24	Тамбов	2048	25,97 ± 0,53
25	Белгород	274	30,17 ± 0,79
26	Воронеж	407	28,68 ± 0,75
27	Смоленск	284	27,17 ± 0,88
Поволжье			
28	Казань	160	27,77 ± 1,69

№	Город	Кол-во обследованных пациентов (n)	Средняя концентрация 25(OH)D (нг/мл) (M ± m)
29	Набережные Челны	201	30,8 ± 0,98
30	Саранск	557	26,65 ± 0,75
31	Пенза	959	28,05 ± 1,2
32	Саратов	205	24,03 ± 0,55
33	Самара	181	30,56 ± 0,96
34	Тольятти	142	32,01 ± 0,89
35	Оренбург	496	29,27 ± 0,66
36	Волгоград	342	27,11 ± 0,75
Юг России			
37	Астрахань	196	23,91 ± 0,53
38	Ставрополь	1279	27,55 ± 0,43
39	Краснодар	1570	27,92 ± 0,91
40	Геленджик	259	32,35 ± 0,55
41	Новороссийск	623	28,25 ± 0,41
42	Ростов-на-Дону	1542	28,04 ± 0,39
Северный Кавказ			
43	Ессентуки	546	25,31 ± 0,75
44	Владикавказ	351	23,41 ± 0,78
45	Минеральные Воды	148	23,94 ± 0,99
46	Пятигорск	2111	24,95 ± 0,29
47	Черкесск	1519	22,65 ± 0,37
48	Махачкала	1074	19,26 ± 0,53
Урал и Западная Сибирь			
49	Сургут	1192	42,5 ± 0,44
50	Екатеринбург	9543	27,74 ± 0,27
51	Нижний Тагил	105	25,67 ± 0,87
52	Тюмень	1322	30,77 ± 0,66
53	Уфа	316	20,8 ± 0,88
54	Челябинск	1836	30,26 ± 0,41
55	Новосибирск	303	25,36 ± 1,43
Дальний Восток			
56	Хабаровск	456	29,94 ± 1,47

● **Рисунок 1.** Средняя концентрация витамина D в сыворотке крови пациентов из различных регионов России

● **Figure 1.** Average serum vitamin D level in patients from various regions of Russia



нормы – меньше 30 нг/мл (табл. 2). При этом дефицит витамина D (<20 нг/мл) был выявлен почти у трети жителей России (24,1–65,7%). Однако статистически достоверных различий в уровне 25(ОН)D по климатогеографическим регионам РФ, за исключением города Махачкалы (Северный Кавказ), практически не обнаружили. У паци-

ентов, проживающих в Махачкале, средние значения концентрации кальцидиола были $19,26 \pm 0,53$ нг/мл и частота выявления дефицита или недостаточности 25(ОН)D достигала 81,7%.

Были проанализированы сезонные колебания концентрации 25(ОН)D в крови пациентов из различных регионов России. Установлено, что статистически достоверный наиболее высокий уровень 25(ОН)D в сыворотке крови выявляли в осенние месяцы ($30,30 \pm 0,30$ нг/мл), а наиболее низкий – весной ($27,11 \pm 0,25$ нг/мл) (рис. 2).

При изучении частоты выявления дефицита и недостаточности концентрации кальцидиола у пациентов в различные сезоны было отмечено, что уровень 25(ОН)D ниже 30 нг/мл также значительно реже регистрировали у пациентов осенью (табл. 3). Однако необходимо сказать, что частота выявления сывороток, где концентрация кальцидиола была ниже нормы (<30 нг/мл), даже осенью была отмечена более чем у половины всей обследованной популяции (57,5%). Зимой, весной и летом доля пациентов с уровнем 25(ОН)D ниже 30 нг/мл была еще выше и варьировала от 62,4 до 68,2%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен сравнительный анализ климато-географических и сезонных особенностей статуса витамина D у 104321 пациента из 105 городов и населенных пунктов РФ. Это было одномоментное широкомасштабное исследование статуса витамина D у аборигенов РФ, проживающих в различных климатических условиях. В доступной литературе есть исследования статуса витамина D в разных городах, но не на столь многочисленных когортах одномоментно в различных городах.

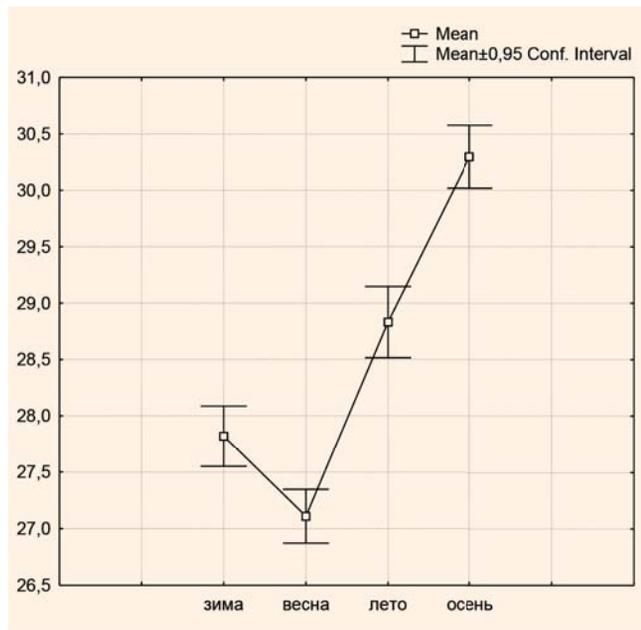
Полученные нами данные свидетельствуют о серьезной недостаточности и даже дефиците витамина D у

● **Таблица 2.** Частота выявления дефицита и недостаточности концентрации 25(ОН)D в крови пациентов в разных городах России

● **Table 2.** Prevalence of blood 25(ОН)D deficiency and insufficiency among patients in different cities of Russia

Города	Кол-во обследованных пациентов	Кол-во пациентов с дефицитом концентрации 25(ОН)D (<20 нг/мл)		Кол-во пациентов с недостаточностью концентрации 25(ОН)D (20–30 нг/мл)		Кол-во пациентов с концентрацией витамина 25(ОН)D (< 30 нг/мл)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Москва	14747	5224	35,4	4394	29,8	9618	65,2
С.-Петербург	29547	9904	33,5	8918	30,2	18822	63,7
Калининград	2340	813	34,7	706	30,2	1519	64,9
Архангельск	1484	493	33,2	437	29,4	930	62,6
Тамбов	2048	717	35,0	714	34,9	1431	69,9
Пенза	959	308	32,1	313	32,6	621	64,7
Краснодар	1570	469	29,9	577	36,8	1046	66,7
Махачкала	1074	706	65,7	172	16,0	878	81,7
Екатеринбург	9543	3437	36,0	2790	29,2	6227	65,2
Хабаровск	456	110	24,1	164	36,0	274	60,1

- **Рисунок 2.** Сезонная динамика витамина D3 в крови пациентов из разных городов России (n = 61611)
- **Figure 2.** Seasonal variation in blood vitamin D3 levels in patients from different cities of Russia (n = 61611)



населения РФ. Похожая ситуация отражена и в других исследованиях, выполненных как в городах РФ (Москва, С.-Петербург, Казань, Екатеринбург, Архангельская и Амурская области и др.) [8–14], так и в других регионах мира (Англия, Португалия, Польша, Южная Корея и др.) [15–17]. Как правило, недостаточность витамина D (<30 нг/мл) разными авторами из разных стран, в т. ч. и РФ, регистрируется более чем у половины обследуемой популяции. Так, например, это было выявлено в обширном национальном исследовании в Южной Корее [17]. Исследования, проведенные в Архангельской области, где низкий уровень инсоляции, показали, что дефицит витамина D обнаружен у 56% детей в возрасте до трех лет. При этом с возрастом отмечено еще большее ухудшение обеспеченности 25(OH)D [13]. В некоторых исследованиях частоту выявления недостаточности витамина D выявляют у 74% пациентов (Москва) и даже у 89% пациентов (Казань) [8, 11].

Один из важных вопросов, дискутируемых в научной литературе, – какие факторы влияют на уровень 25(OH)D: популяционно-генетические – пол, возраст, раса; климато-географические, сезонные – дозы УФО, длительность инсоляции; социально-экономические – количество пищи, богатой витамином D, медикаментозная коррекция и т.д. [16, 18]. В результате проведения многоцентрового проспективного когортного фармакоэпидемиологического исследования РОДНИЧОК-2 было обследовано 360 детей из четырех регионов России (Москва, Астрахань, Ставрополь, Казань). Было установлено, что региональные различия в формировании дефицита витамина D зависят не от уровня инсоляции, а от того, получали ли дети адекватные корректирующие дозы витамина D [18]. Питание также оказывает несомненное влияние на уровень витамина D. Так, было показано, что коренные народы Севера – ненцы и коми 18–60 лет, проживающие в Арктике (66–67°N), ведущие древний кочевой образ жизни оленеводов и питающиеся морепродуктами, богатыми витамином D, имели намного более высокие концентрации кальцидиола (68,7±25,20 нмоль/л), нежели их соотечественники, перешедшие на современный «западный» урбанизированный уклад жизни (47,7 ± 12,00 нмоль/л) [19].

В нашем исследовании мы в первую очередь анализировали влияние географического местоположения населенного пункта и время года, когда брали кровь на 25(OH)D в сыворотке крови. В большинстве случаев нами не зарегистрировано статистически достоверных различий в уровне витамина D у жителей городов, расположенных в северных или южных широтах. Так, например, в южном городе Махачкале средний уровень витамина D статистически достоверно ниже, чем в северном Архангельске.

Полученные нами данные свидетельствуют, что на уровень витамина D в сыворотке крови статистически достоверно влияет время года, когда брали кровь у пациента, что, конечно, связано с солнечной инсоляцией. В Северном полушарии время года, когда у пациентов выявляют наиболее высокие концентрации кальцидиола, – лето-осень [8, 10, 11, 15, 20]. В Москве при обследовании 1041 ребенка в возрасте от 1 месяца до 18 лет (2012–2015 гг.) у 74% детей обнаружен недостаточный уровень витамина D. Выявлены и сезонные колебания уровня витамина D. Наибольшее снижение обеспеченности витамином D, как и в нашем

- **Таблица 3.** Частота выявления дефицита и недостаточности концентрации 25(OH)D в России в разные сезоны (n = 61611)
- **Table 3.** Prevalence of 25(OH)D deficiency and insufficiency in different seasons in Russia (n = 61611)

Сезоны	Кол-во обследованных пациентов	Кол-во пациентов с выраженным дефицитом концентрации 25(OH)D (<10 нг/мл)		Кол-во пациентов с дефицитом концентрации 25(OH)D (<20 нг/мл)		Кол-во пациентов с недостаточностью концентрации 25(OH)D (20–30 нг/мл)		Кол-во пациентов с концентрацией витамина 25(OH)D (<30 нг/мл)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зима	15879	1007	6,3	4641	29,2	4876	30,7	10524	66,2
Весна	21332	1763	8,3	6725	31,5	6067	28,4	14555	68,2
Лето	10528	581	5,5	2670	25,4	3312	31,5	6563	62,4
Осень	13872	506	3,6	3058	22,0	4427	31,9	7990	57,5

исследовании, выявлено зимой, а наибольшее – в летние месяцы [8]. При обследовании в феврале-марте 209 пожилых жителей С.-Петербурга у всех была выявлена недостаточность 25(OH)D: тяжелый дефицит витамина D (уровень кальцидиола в крови менее 10 нг/мл) – у 9,6% (20/209) обследованных, у 66,0% (138/209) пациентов наблюдался дефицит (гиповитаминоз) 25(OH)D от 10 до 20 нг/мл включительно) и у 24,4% (51/209) был пониженный уровень витамина D (от 21 до 30 нг/мл) [10]. Исследования, проведенные в Казани, свидетельствуют, что у почти 89% школьников в зимнее время зарегистрирован сниженный уровень витамина D, причем у 24% детей обеспеченность была на уровне дефицита (менее 10 нг/мл) [11]. В Польше при проведении сравнительного анализа уровня витамина D у 720 здоровых детей в марте и октябре получены схожие с нашими данные. В марте недостаточность выявлена у 84,2% детей, а в октябре – у 26%. Средняя концентрация витамина D в октябре в 1,5 раза была выше, чем в марте [20].

Вероятно, на популяционную характеристику статуса витамина D влияет экономическое благополучие региона. Так, по нашим данным, в нефте- и газодобывающих регионах, столичных городах (Москва, С.-Петербург, Тюмень, Сургут) нормальные уровни кальцидиола встречались достоверно чаще, чем в регионах с более низким экономическим статусом (Махачкала, Краснодар), несмотря на то, что последние города находятся на широте с достаточно продолжительной экспозицией естественного УФО.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о серьезной недостаточности и даже дефиците витамина D у населения РФ. Нами не выявлена связь между средним уровнем витамина D в сыворотке крови и географической широтой населенного пункта. Однако выявлена зависимость концентрации 25(OH)D от времени года, когда у пациента берут кровь для анализа.



Получила/Received 18.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. с соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):60-84.] (In Russ.)
2. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014;21(3):319-329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
3. Norman A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88(2):491-499. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S.
4. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
5. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr. Bull.* 2014;39:322-350. doi: 10.1111/mbu.12108
6. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014;144PA:138-145.
7. Heijboer A.C., Blankenstein M.A., Kema I.P., Buijs M.M. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration. *Clin. Chem.* 2012;58(3):543-548. doi: 10.1373/clinchem.2011.176545.
8. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Сугян Н.Г., Антоненко Н.Э., Балашова Н.Д. и др. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона. *Практическая медицина*. 2017;5(106):28-31. [Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Solov'eva E.A., Sugyan N.G., Antonenko N.E., Balashova N.D. et al. Vitamin D deficiency among children in Moscow, depending on the season. *Prakticheskaya Meditsina*. 2017;5(106):28-31.] (In Russ.)
9. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Глазунова Г.М., Струков Е.Л. Анализ обеспеченности витамином D людей пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии*. 2018;31(2):184-190. [Safonova Yu.A., Zotkin E.G., Glazunova G.M., Strukov E.L. Vitamin D status in the elderly and seniors. *Uspekhi Gerontologii*. 2018;31(2):184-190.] (In Russ.)
10. Дорофейков В.В., Иванов В.И., Кайстрия И.В., Фролова Е.В. Витамин D у пожилых жителей Санкт-Петербурга ранней весной. *Остеопороз и остеопатия*. 2016;(2):44. [Dorofeykov V.V., Ivanov V.I., Kaistrya I.V., Frolova E.V. Vitamin D in elderly residents of St. Petersburg in early spring. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2016;(2):44.] (In Russ.)
11. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп в зимний период. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(2):99-103. [Maltsev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh. Vitamin D status in children of different age groups in winter. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(2):99-103.] (In Russ.)
12. Зюзева Н.А., Вахлова И.В., Андросова Л.А. Распространенность недостаточности и дефицита витамина D у детей раннего возраста в городе Екатеринбурге. *Уральский медицинский журнал*. 2015;127(4):59-64. [Zyuzeva N.A., Vakhlova I.V., Androsova L.A. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency among young children in the city of Yekaterinburg. *Uralskii Meditsinskii Zhurnal*. 2015;127(4):59-64.] (In Russ.)
13. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В., Голышева Е.В., Муратова А.П., Чудочин В.П., Карпунов А.А. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста Архангельской области. *Экология человека*. 2016;11:18-20. [Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Lebedev A.V., Golyshcheva E.V., Muratova A.P., Chudochin V.P., Karpunov A.A. Vitamin D status among young children in the Arkhangelsk region. *Ekologiya Cheloveka*. 2016;11:18-20.] (In Russ.)
14. Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабаева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;(60):57-61. [Borisenko E.P., Romantsova E.B., Babtseva A.F. Vitamin D status among children and adults in the Amur Region. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya*. 2016;(60):57-61.] (In Russ.)
15. Cardoso S., Santos A., Guerra R.S., Sousa A.S., Padrão P., Moreira P. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and ultraviolet index in Portuguese older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2017;(17):256. doi: 10.1186/s12877-017-0644-8.
16. Kift R., Rhodes L.E., Farrar M.D., Webb A.R. Is Sunlight Exposure Enough to Avoid Wintertime Vitamin D Deficiency in United Kingdom Population Groups? *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15:1624.
17. Park J.H., Hong I.Y., Chung J.W., Choi H.S. Vitamin D status in South Korean population: Seven-year trend from the KNHANES. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11032. doi:10.1097/MD.00000000000011032.
18. Захарова И.Н., Громова О.А., Климов Л.Я., Мальцев С.В., Малявская С.И., Торшин И.Ю. и др. Эффективность профилактики и коррекции гиповитаминоза D у детей раннего возраста в России в зависимости от региона проживания (по материалам исследования Родничок-2). *Медицинский совет*. 2018;(2):32-41. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-32-41. [Zakharova I.N., Gromova O.A., Klimov L.Ya., Maltsev S.V., Malyavskaya S.I., Torshin I.Yu. et al. Effectiveness of the prevention and management of hypovitaminosis D among young children in Russia, depending on the region of residence (a case of Rodnichok-2 study). *Meditsinskyi Sovet*. 2018;(2):32-41. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-32-41.] (In Russ.)
19. Kozlov A., Khabarova Y., Vershubsky G., Ateeva Y., Ryzhaenkov V. Vitamin D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and modernized way of life. *Int. J. Circumpolar Health*. 2014;2(73):26038. doi: 10.3402/ijch.v73.26038.
20. Chlebna-Sokół D., Konstantynowicz J., Abramowicz P., Kulik-Rechberger B., Niedziela M., Obuchowicz A. et al. Evidence of a significant vitamin D deficiency among 9-13-year-old Polish children: results of a multicentre study. *Eur. J. of Nutrition*. doi: 10.1007/s00394-018-1756-4.

Москва
21-23 сентября
2019



**ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
ПО АКУШЕРСКОЙ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ.
ПАМЯТИ ДЖЕЙМСА ЯНГА СИМПСОНА**

**III Пленум Правления
Ассоциации акушерских
анестезиологов-реаниматологов**

**Докладчики из Великобритании, Канады, Италии, Индонезии, Австралии,
Польши, Китая, Индии, Малайзии, Тайланда, Пакистана, Филиппин,
Катара, Израиля, Соединенных Штатов Америки, России**

Адрес:
121248, Россия, Москва,
Кутузовский проспект, 2/1 стр. 1
отель Radisson Collection Moscow

www.plenum2019.arfpoint.ru

ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Поиск более чем по 80 информационным показателям
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- ▶ Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- ▶ Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- ▶ Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- ▶ Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- ▶ Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



Реклама



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

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