



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ



- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

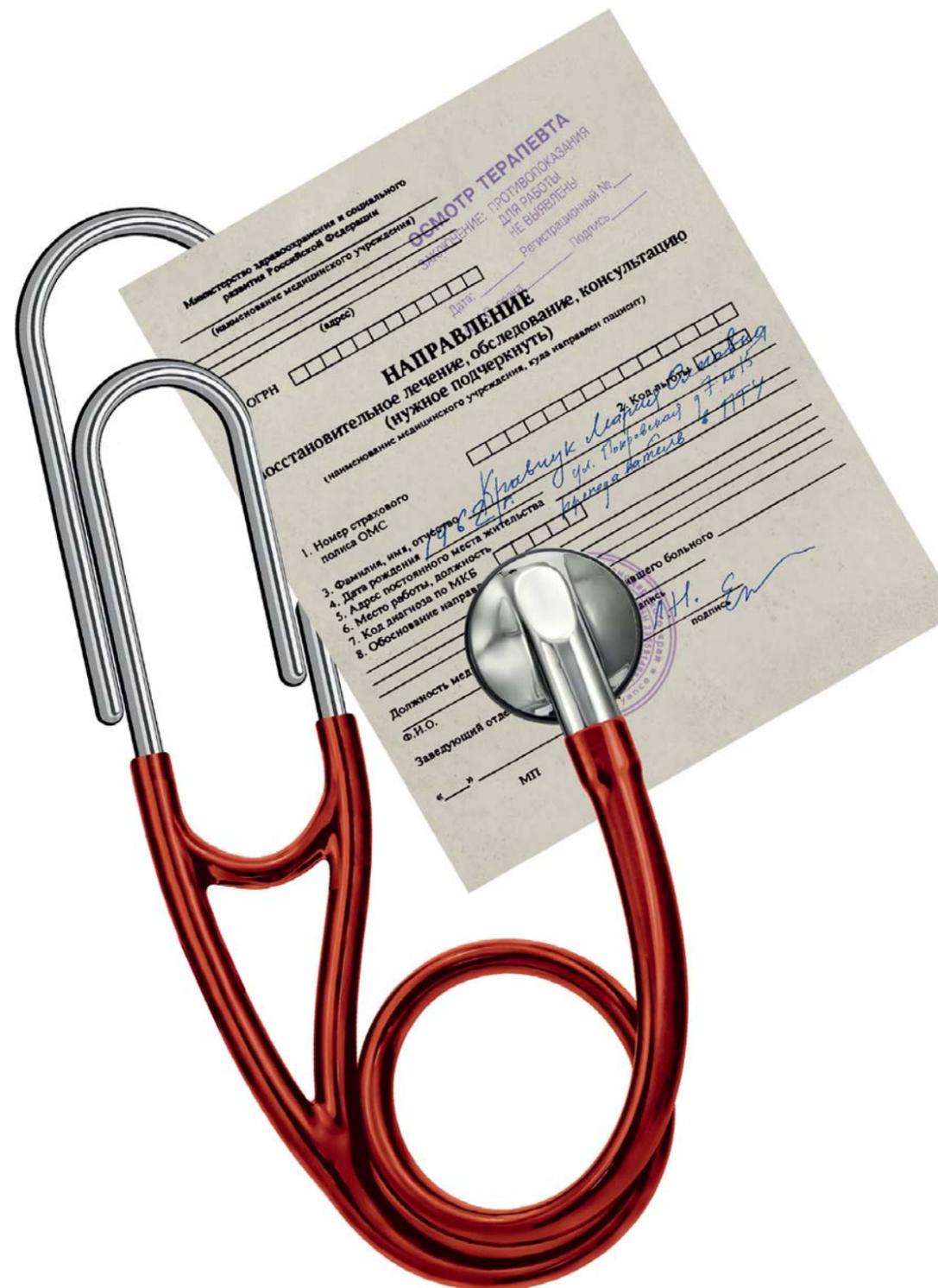
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | №9

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В
П
О
Л
И
К
Л
И
Н
И
К
Е

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №9 (2016) • В ПОЛИКЛИНИКЕ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru



БОЛЬ
В ГОРЛЕ

ЗАЛОЖЕННОСТЬ
НОСА

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

ТЕРАФЛЮ®

ЭКСТРА

ОТ ГРИППА
И ПРОСТУДЫ



Вкус лимона

10 пакетиков

РУ ЛСР-007823/10 от 10.08.2010

НАСМОРК

ВЫСОКАЯ
ТЕМПЕРАТУРА

БОЛЬ В МЫШЦАХ

ДВОЙНАЯ СИЛА ТЕРАФЛЮ®*

* в 2 раза больше парацетамола, чем в базовом ТераФлю®
АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер» РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел. +7 (495) 777-98-50. CHRUS/CHTHRFL/0010/16b

Материал для сотрудников системы здравоохранения.

Krewel
Meuselbach

Валокордин®-Доксиламин

капли для приема внутрь 25 мг/мл

Активное вещество: доксиламина сукцинат

Снотворное средство

- ☞ Сокращает время засыпания
- ☞ Увеличивает длительность и качество сна, не изменяя структуру сна
- ☞ Удобно дозируется и хорошо усваивается (благодаря жидкой форме)
- ☞ Разрешен к применению во время беременности¹
- ☞ Может назначаться в качестве замены при отказе от длительно применяемых снотворных средств
- ☞ Подходит для взрослых пациентов как молодого, так и пожилого возраста

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Валокордин®-Доксиламин



Показания к применению

- Периодические нарушения сна
- Затруднения засыпания
- Ночные пробуждения

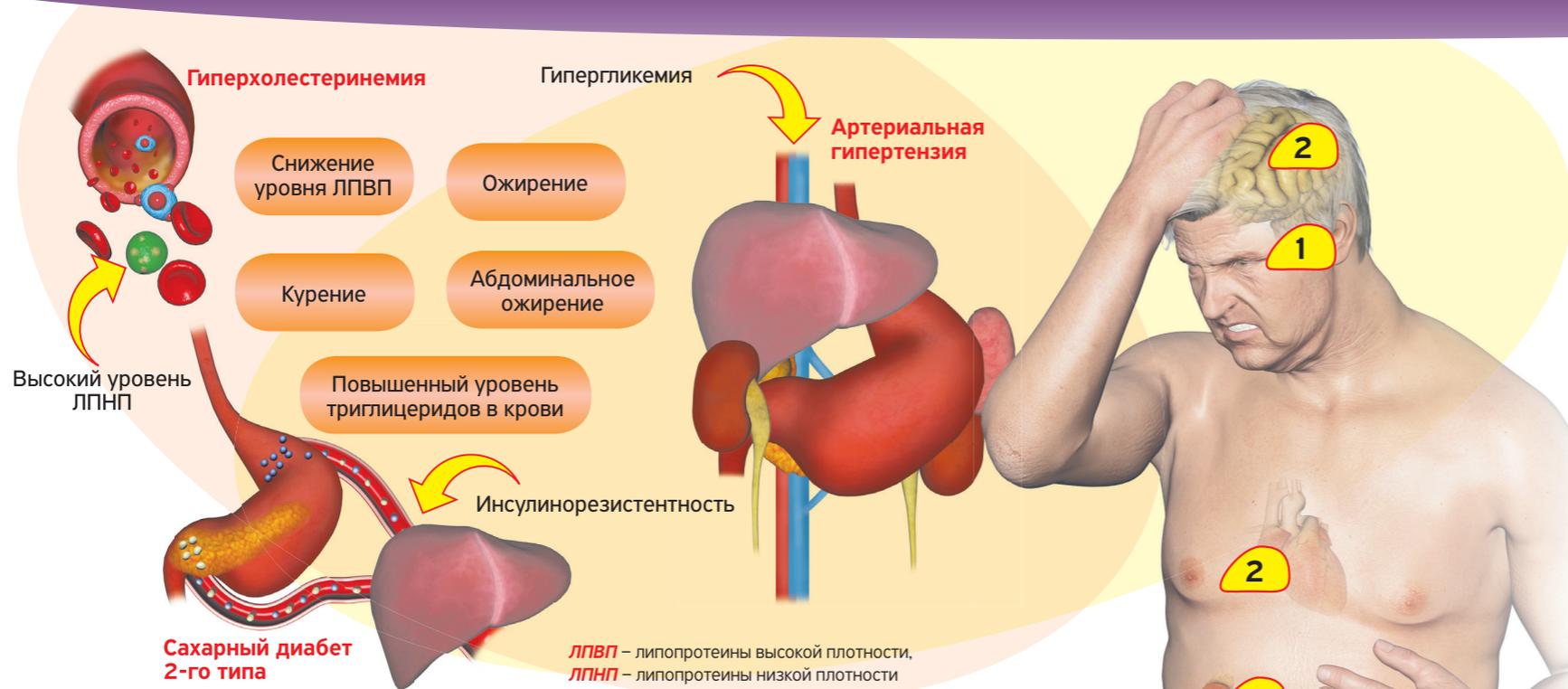
Краткая инструкция по применению

Показания к применению: Симптоматическое лечение периодических нарушений сна (затруднения засыпания и ночные пробуждения) у взрослых. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к доксиламину и другим компонентам препарата; закрытоугольная глаукома; гиперплазия предстательной железы, задержка мочи; детский и подростковый возраст. С осторожностью: беременность, заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма или заболевания головного мозга. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Капли следует принимать с достаточным количеством жидкости (воды) за 30 минут – 1 час до сна. Если врачом не назначено иначе, то разовая доза препара-

та Валокордин®-Доксиламин для взрослых составляет 22 капли (что соответствует 25,0 мг доксиламина сукцината). При серьезных нарушениях сна пациент может принять максимальную дозу препарата – 44 капли (что соответствует 50,0 мг доксиламина сукцината). Общая суточная доза не должна превышать 44 капли. **Продолжительность приема:** При острых нарушениях сна по возможности следует ограничиться однократным применением. Чтобы при периодически появляющихся нарушениях сна проверить необходимость продолжения лечения, необходимо не позднее чем через 14 дней после начала ежедневного применения постепенно снижать дозу. **Форма выпуска:** флакон-капельница 20 мл.

Номер регистрационного удостоверения ЛП-000013 от 15.10.10
Подробная информация содержится в инструкции по применению.
www.krewel-meuselbach.ru

На правах рекламы



Чем опасна артериальная гипертензия при сахарном диабете?⁴⁻⁶

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 70% пациентов с сахарным диабетом (СД). При СД организм не в состоянии усваивать поступающую с пищей глюкозу в связи с нарушением выработки инсулина или из-за снижения чувствительности тканей к нему. При таком сочетании повышается риск поражения сосудов и вероятность развития хронической болезни почек.

Причины⁶⁻⁸

Связующим звеном между АГ и СД часто оказывается ожирение. Однако в их развитии могут играть роль и другие факторы, в том числе инсулинорезистентность (сниженная чувствительность тканей к инсулину), а также расстройства вегетативной нервной системы, регулирующей различные функции организма.

Симптомы⁹⁻¹¹

На ранних стадиях АГ может протекать бессимптомно, но даже без внешних проявлений заболевание представляет серьезную опасность. Именно по этой причине АГ называют «тихим убийцей». При резком подъеме артериального давления (АД) могут наблюдаться следующие симптомы:

- Головная боль
- Учащенное сердцебиение
- Повышенная утомляемость
- Спутанность сознания, носовое кровотечение, нарушения зрения

Типичные симптомы СД связаны с повышенным содержанием глюкозы в крови: постоянная жажда, усиленное выделение мочи, неутолимое чувство голода, общая мышечная слабость, дезориентация.

1. Диабетическая ретинопатия
2. Сердечно-сосудистые заболевания
3. Диабетическая нефропатия
4. Диабетическая полиневропатия
5. Эректильная дисфункция
6. Заболевания периферических артерий

Фармакотерапия¹²⁻¹⁴

Большинству пациентов с АГ и СД необходима комбинированная терапия для воздействия на основные причины заболеваний и профилактики возможных осложнений. Сахароснижающие препараты или инсулин позволяют нормализовать уровень глюкозы в крови, антигипертензивные средства нужны, чтобы стабилизировать АД. Для профилактики диабетической полиневропатии – распространенного осложнения СД – применяют препараты, ЛС, содержащие витамины группы В.

Рекомендации¹²⁻¹⁴

- Откажитесь от курения
- Воздержитесь от употребления алкогольных напитков
- Сократите потребление соли
- Сбалансируйте питание
- Контролируйте массу тела
- Поддерживайте регулярную физическую активность
- Ограничьте влияние факторов стресса

МОНОПРИЛ®

Фозиноприл натрия
Таблетки 20 мг № 28

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
Рег. уд.: П N012700/01 от 18.08.2010 г.

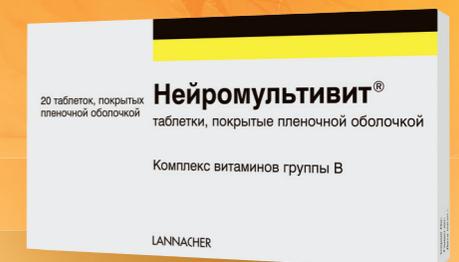


- Сбалансированный двойной путь выведения – в равной степени через почки и печень¹
- Выраженные органопротективные (кардиопротективный, нефропротективный) эффекты¹
- Меньшая частота возникновения побочных действий (сухой кашель, ортостатическая гипотензия), в том числе у пожилых пациентов¹

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ®

Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 20, № 60
Поливитамины

Рег. уд.: П N013734/01 от 26.12.2011 г.



- Комплекс витаминов группы В с направленным нейротропным действием²
- Витамин В₁ обеспечивает аксональный транспорт, В₆ улучшает синаптическую передачу, В₁₂ участвует в синтезе миелиновой оболочки^{3,4}
- В комбинации витамины группы В усиливают действие друг друга⁵

Литература: 1. Bakris GL, Sowers JR. ASH Position Paper: Treatment of hypertension in patients with diabetes – An Update // J Clin Hypertens (Greenwich). 2008; 10(9): 707–713. 2. Grossman E, Messerli FH. Hypertension in diabetes // Adv Cardiol. 2008; 45: 82–106. 3. Srivastava BK, Rema M. Does hypertension play a role in diabetic retinopathy? // JAPL. 2005; 53: 803–808. 4. Ahmmed WMAW, Mohamed N, Aleng NA, Ali Z. Influence of hypertension and diabetes mellitus on family history of heart attack in male patients // App Mathematical Sci. 2012; 6(66): 3259–3266. 5. Zanella MT, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB. Treatment of obesity hypertension and diabetes syndrome // Hypertens. 2001; 38: 705–708. 6. Shakil M et al. Influence of hypertension and diabetes mellitus on senile cataract // Pak J Physiol. 2008; 4(2): 30–32. 7. Howard JA, Bower K, Putnam W. Factors influencing the management of hypertension in Type 2 Diabetes // Can J Diab. 2006; 30(1): 38–45. 8. Campbell NRC et al. Hypertension in diabetes: A call to action // Can J Cardiol. 2009; 25(5): 299–302. 9. Arya SN. Hypertension in diabetes patients – Emerging trends // JIACM. 2003; 4(2): 96–102. 10. Campbell NRC et al. Hypertension in people with type 2 diabetes // Can Fam Physician. 2011; 57: 997–1002. 11. Schirin EL, Schirin A. Hypertension and diabetes: a dangerous liaison // Can J Diab. 2001; 26(3): 206–214. 12. Nilsson PM. Hypertension and diabetes: should we treat early surrogates? // Diab Care. 2009; 32(S2): S290–S293. 13. Mancina G et al. Should white-coat hypertension in diabetes be treated? // Pro Diab Care. 2009; 32(S2): S305–S309. 14. Schmieder RE. Hypertension and diabetes // Diab Care. 2009; 32(S2): S294–S297.

Рег. уд. П N013734/01 от 26.12.2011
НЕЙРОМУЛЬТИВИТ[®]

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, № 20, № 60
пиридоксин + тиамин + цианокобаламин

**КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В
С НАПРАВЛЕННЫМ
НЕЙРОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ¹**

ПРИМЕНЯЕТСЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ:^{*}

- поясничный синдром
- шейный синдром
- плечелопаточный синдром
- корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника
- люмбоишалгия
- полинейропатия различной этиологии
- межреберная невралгия
- невралгия тройничного нерва



способ применения → по 1 таблетке 1-3 раза в сутки*

Рег. уд.: П N012700/01 от 18.08.2010 г.
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ[®]

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной путь выведения*** – подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий органопротективный эффект³**
- **иАПФ для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности***



Ключ к сердцу пациента

* Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению. 1. Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология, №5 – 2012. 2. Доскина Е.В. Диабетическая полинейропатия и В12-дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики // Фарматека, №20 – 2011. 3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2013



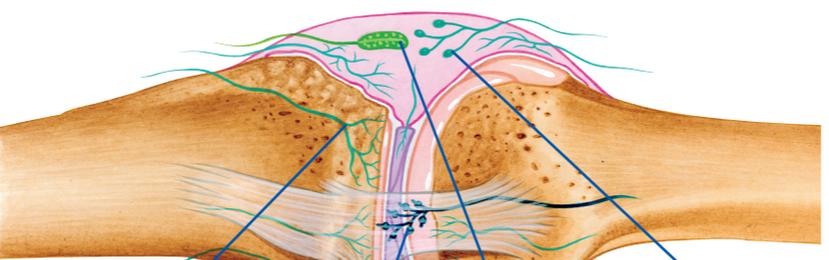
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

СТРОЕНИЕ СУСТАВНОГО ХРЯЩА

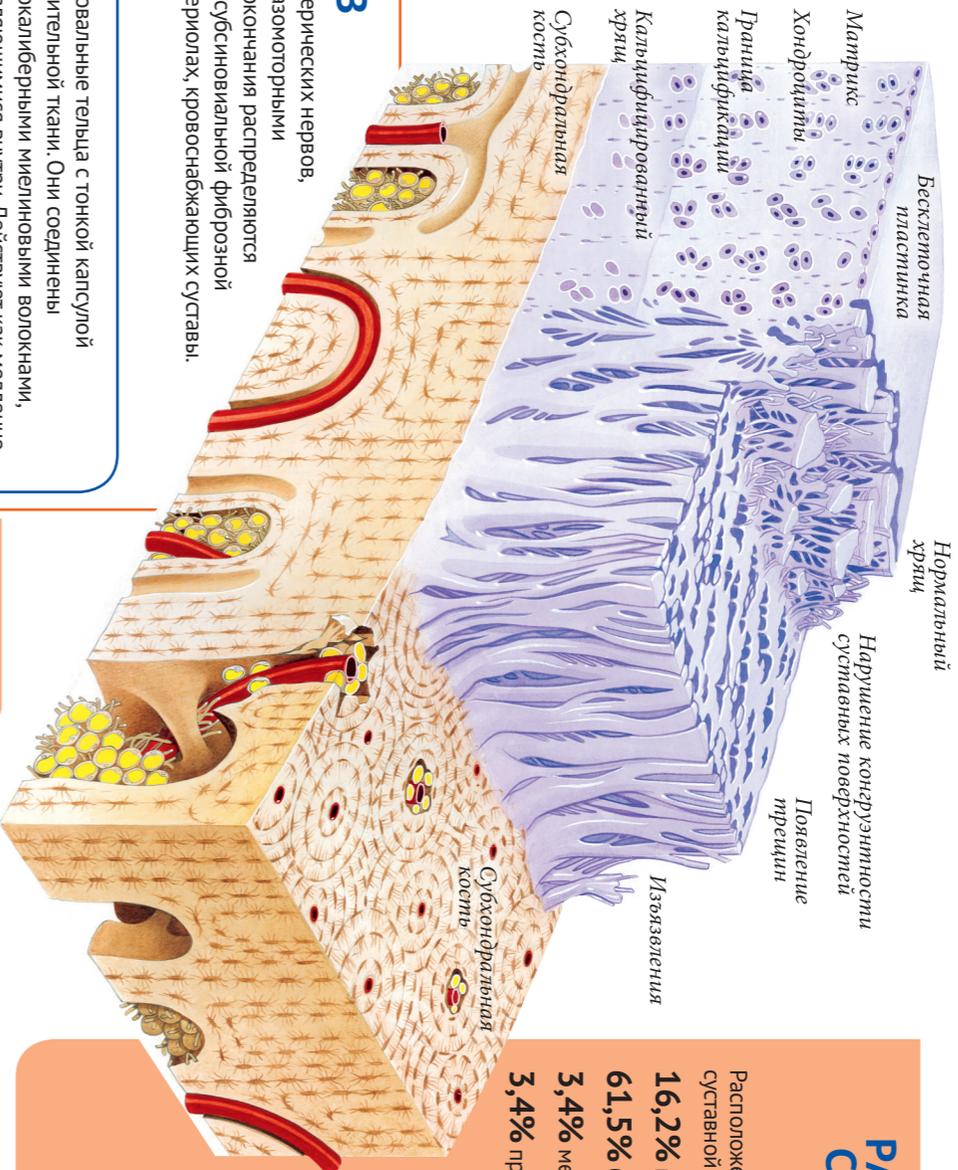
Суставной хрящ состоит из коллагена II типа и протеогликанов, формирующих промежуточное вещество соединительной ткани и придающих форму и устойчивость хрящу. Протеогликаны образуют комплекс с гиалуроновой кислотой, который связывает почти все молекулы воды в хряще, что обеспечивает его эластичность. Хондроциты секретируют коллаген, протеогликаны и ферменты, разрушающие хрящевой матрикс. Процесс деформации и ремоделирования хряща можно назвать сбалансированным. В суставах, как правило, содержится небольшое количество вязкой, прозрачной и некоагулирующей синовиальной жидкости.

ИННЕРВАЦИЯ СУСТАВОВ

Суставы иннервируются ветвями основных периферических нервов, обслуживающих прилегающие мышцы, а также вазомоторными симпатическими нервами волокнами. Нервные окончания распределяются в интрастициальной и периваскулярной ткани – в субсиновиальной фиброзной оболочке, а также в околосуставном жире и в артериях, кровоснабжающих суставы. В суставах существует четыре типа рецепторов.



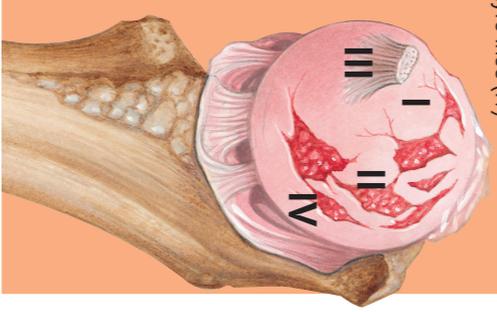
- ТИП I** овальные тельца с тонкой капсулой соединительной ткани. Они соединены с мемкокальберными миелиновыми волокнами, разветвляющимися внутри. Действуют как медленно адаптирующиеся механорецепторы.
- ТИП II** быстро адаптирующиеся механорецепторы соединены с толстыми миелиновыми волокнами суставной капсулы, внутри которой они и находятся.
- ТИП III** соединяются с толстыми, обильно разветвляющимися нервными волокнами. Располагаются в суставных связках. Очень медленно адаптируются, имеют высокий порог чувствительности.
- ТИП IV** представлены сплетениями тонких, немиелинизированных волокон в суставной капсуле, связках, субсиновиальной оболочке и прилегающей жировой ткани. Предполагается, что это суставные ноцицепторы.



РАЗРУШЕНИЕ СУСТАВНЫХ ХРЯЩЕЙ

Расположение сужения или потери суставной щели вследствие остеоартроза¹

16,2%	центральное (I)
61,5%	боквое (II)
3,4%	медиальное (III)
3,4%	промежуточное (IV)

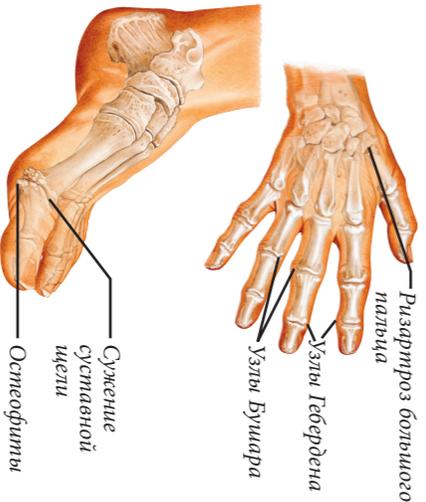


можно различить уменьшение размеров коллагеновых волокон и нервовости. На участке прилегающей субхондральной кости появляются трещины, микроциты и эрозии, что приводит к утолщению и формированию костных разрастаний – остеофитов.

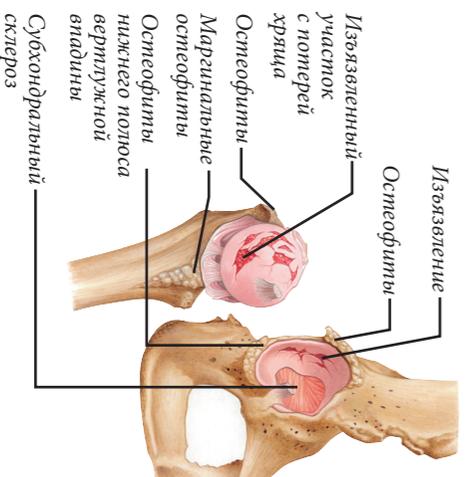
- Каждый 7-й человек в мире страдает от боли и скованности в суставах.
- До 45 лет чаще болеют мужчины, женщины переходят в группу риска, как правило, после 55.
- После 75 лет рентгенологические признаки ОА визуализируются у всех.

- В этиологии заболевания играет роль и наследственная предрасположенность.
- Патофизиология ОА хорошо изучена, но причина, по которой одни пораженные суставы более болезненны, чем другие, неизвестна. Кроме того, существует несоответствие между тяжестью повреждения и выраженностью симптомов.

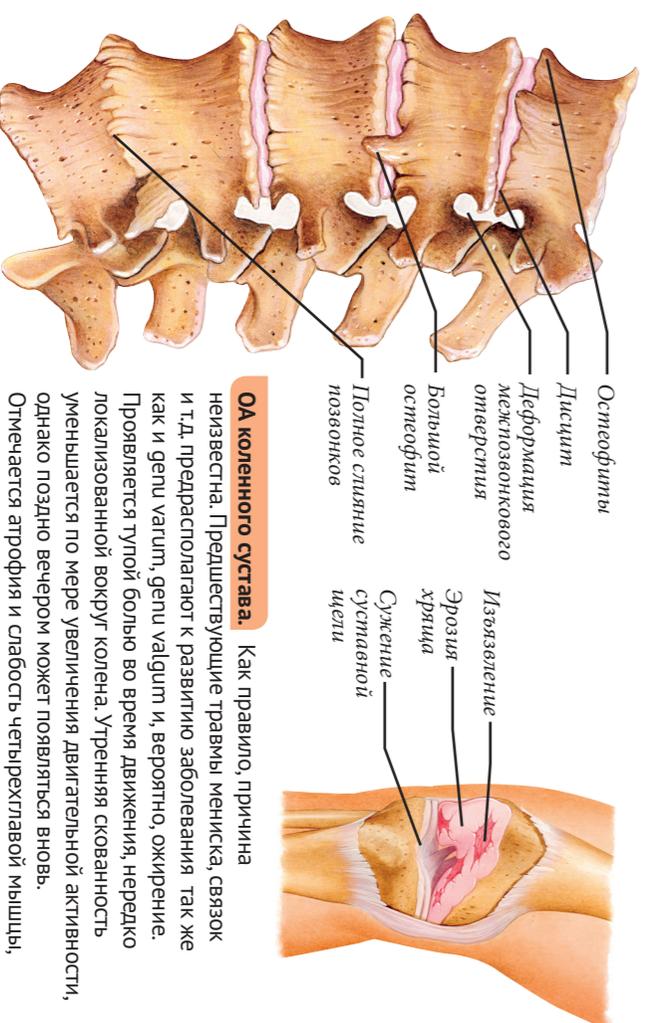
ОА суставов кистей. Как правило, поражаются дистальные межфаланговые, запястно-пястные суставы. Проявляется интенсивной болью во время движения и некоторое время после. Физикально: костные разрастания, небольшой выпот, снижение мобильности и ангуляция.



ОА суставов стопы. Чаще развивается ОА первого плюснефалангового сустава. Иногда может сопровождаться значительными эпифизарными деформациями, сужением суставной щели вплоть до анкилоза, развитием пилантических остеофитов и экзостоза.



ОА тазобедренного сустава. Боль может ощущаться в паховой области, выше большого вертела, в ягодичной мышце, передней или задней области бедра. Иногда боль иррадирует в нижнюю часть бедра или коленного сустава вследствие передачи импульса по обтураторным нервам, иннервирующим колено и бедро. Пациентам трудно вставать в вертикальное положение. Кроме того, они страдают из-за укорочения нижней конечности вследствие сокращения мышц.



ОА поясничного отдела позвоночника. Могут поражаться межпозвоночные диски, поверхности суставов и унковертебральные суставы. Симптомы: боль, скованность вследствие компрессии нервных корешков. Боль может быть гетеротопической или радикулярная. Первый тип боли не имеет четкой локализации, отличается интенсивностью. Радикулярная боль сопровождается парезами, уменьшением чувствительности, а также снижением сухожильных и костных рефлексов.

ОА коленного сустава. Как правило, причина неизвестна. Предшествующие травмы мениска, связок и т.д. predisполагают к развитию заболевания так же как и гепи уагитп, гепи уагитп и, вероттно, ожирение. Проявляется тугой болью во время движения, нередко локализованной вокруг колена. Утренняя скованность уменьшается по мере увеличения двигательной активности, однако поздно вечером может появляться вновь. Отмечается атрофия и слабость четырехглавой мышцы, хруст при сгибании колена, нестабильность сустава.

1. Marcus J.R., Villough P.G., Wilson P.D. Scahthrosis: a study of the natural history based on a corpeation of clinical, radiographic and pathologic findings // Seminars in arthritis and rheumatism. – WB Saunders, 1980. – Т. 10. – № 1. – С. 66-80.

gsk

Вольтарен®

**ПРОТИВ
БОЛИ В СУСТАВАХ
ДЕЙСТВУЕТ ДО 12 ЧАСОВ!**



Вольтарен® Эмульгель® 2%. Диклофенак. Показания: боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника; боли в суставах при ревматоидном артрите, остеоартрозе; боли в мышцах (вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм); воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к диклофенаку или другим компонентам препарата; склонность к возникновению приступов бронхиальной астмы при приеме НПВП; беременность (III триместр), грудное вскармливание; детский возраст до 12 лет; нарушение целостности кожных покровов в предполагаемом месте нанесения. **Побочное действие:** эритема, дерматиты, в т.ч. контактный дерматит ($\geq 1\%$, но $< 10\%$). **С осторожностью:** печеночная порфирия (обострение), эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, тяжелые нарушения функции печени и почек, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, пожилой возраст, беременность (I и II триместры).

Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

1. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Zinc CHRUS/CHVOLT/0072/16
АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер»,
РФ, 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, +7 (495) 777-98-50

Информация для специалистов системы здравоохранения.

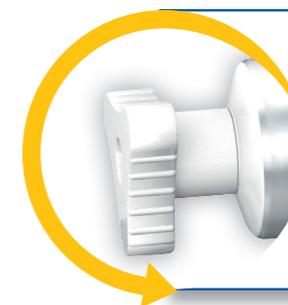


№ ЛП-002267

Вольтарен® Эмульгель®

Гель для наружного применения 2% 50, 100 г
МНН: диклофенак

**ПРИ БОЛИ В СУСТАВАХ И СПИНЕ
ВСЛЕДСТВИЕ ОСТЕОАРТРОЗА,
ВОСПАЛЕНИИ И ОТЕЧНОСТИ
СУСТАВОВ ВСЛЕДСТВИЕ
РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**



Специальная удобная крышка, которая открывается одним движением руки (Вольтарен® Эмульгель® 2%, 100 г)

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нестероидный противовоспалительный препарат

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Обладает выраженными анальгезирующими и противовоспалительными свойствами, неизбирательно угнетает ЦОГ-1, 2

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ✓ Боли в спине при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника (радикулит, остеоартроз, люмбаго, ишиас)
- ✓ Боли в суставах (суставы пальцев рук, коленные и др.) при остеоартрозе
- ✓ Боли в мышцах (вследствие растяжений, перенапряжений, ушибов, травм)
- ✓ Воспаление и отечность мягких тканей и суставов вследствие травм и при ревматических заболеваниях (тендовагинит, бурсит, поражения периартикулярных тканей, лучезапястный синдром)

Однократная доза –
2–4 г (размер вишни
или грецкого ореха)

Всего 2 нанесения
в сутки (утром и
вечером)

Для взрослых
и детей старше
12 лет



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

gsk



№9 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ **НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ** 4

■ **КАРДИОЛОГИЯ**

Л.Н. ЕЛИСЕЕВА, А.Ю. БЛЕДНОВА, Н.Н. ДЕНИСОВА, Е.Л. ШУХАРДИНА
Апиксабан – от рекомендаций к повседневной практике 6

М.Ю. ОГАРКОВ, Ю.В. КОВАЛЕВА
Возможности современного лечения осложнений сахарного диабета 12

■ **НЕВРОЛОГИЯ**

Е.Ю. КАЛИМЕЕВА, В.А. ПАРФЕНОВ
Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в нижней части спины 18

О.В. ВОРОБЬЕВА
Острая (адаптационная) инсомния: терапевтическая дилемма 23

П.Р. КАМЧАТНОВ, М.А. ЕВЗЕЛЬМАН, А.В. ЧУГУНОВ
Лечение пожилых пациентов с дорсопатией 28

Е.В. ЕЛИСЕЕВ, Д.А. ДОРОШЕНКО, Т.Ю. НЕДОРОСТКОВА, Г.Р. КУЧАВА, Н.В. КРИВОШЕЕВА, А.Р. ЗУБАРЕВ
Церебральный инсульт: критерии перевода на ИВЛ и вспомогательную вентиляцию 34

■ **БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР, АЛЛЕРГОЛОГИЯ**

В.В. ШИЛЕНКОВА
Пять причин назначить макролиды при заболеваниях лор-органов 40

А.И. КРЮКОВ, Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ, Г.Н. ИЗOTOVA, А.В. ГУРОВ, М.А. ЮШКИНА, С.А. СОКОЛОВ
Подходы к терапии острого ринита 45

М.А. ЭДЖЕ, А.Ю. ОВЧИННИКОВ
Современные комбинированные средства в лечении пациентов с ринитом различного генеза 48

Е.Л. САВЛЕВИЧ, М.А. ЖАРКИХ, В.С. КОЗЛОВ, А.И. КУРКИНА, Д.В. ДОРОДНЫХ
Неоднозначность диагностической ценности некоторых методов лабораторной диагностики при хроническом тонзиллите 54

И.И. ВОРЖЕВА
Опыт многолетнего применения Симбикорта в режиме единого ингалятора при бронхиальной астме, в том числе во время беременности 58

■ **ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

Д.И. ТРУХАН
Возможности гепатопротектора с пребиотическим действием в терапевтической практике 64

М.Ф. ОСИПЕНКО, М.И. СКАЛИНСКАЯ, Ю.А. КУЛЫГИНА, С.И. ХОЛИН, Я.А. КРАСНЕР
Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста 70

В.М. МАХОВ, Т.В. ВОЛОДИНА, А.С. ПАНФЕРОВ
Жировая болезнь печени. Современный патогенетический подход к терапии 76

■ **УРОЛОГИЯ**

В.В. ДУТОВ
Растворение камней почек: кому? когда? как? 84

А.Д. КАПРИН, А.А. КОСТИН, Н.В. ВОРОБЬЕВ, С.В. ПОПОВ
Стартовая антимикробная терапия пиелонефрита до оперативного лечения рака мочевого пузыря ... 92

■ **РЕВМАТОЛОГИЯ**

Б.С. БЕЛОВ, Н.Н. КУЗЬМИНА, Л.Г. МЕДЫНЦЕВА
Острая ревматическая лихорадка в XXI веке. Проблемы и поиск решений 96

■ **ГИНЕКОЛОГИЯ**

Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ, Е.В. БРИЖАТЮК, А.А. БРЕУСОВ
Результаты длительного применения растительно-витаминного комплекса в комплексной терапии перименопаузальных женщин, больных хроническим циститом 102

В.М. КОДЕНЦОВА
Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности 106

■ **ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

А.Ю. БАБЕНКО, В.А. ЗЫКОВ, Е.Н. ГРИНЕВА
Гликемические и негликемические эффекты эксенатида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, переносящих инфаркт миокарда 116

■ **ПРАКТИКА**

Н.В. ТОПЧИЙ, А.С. ТОПОРКОВ, Н.Н. КУЗЕНКОВА
Применение адеметионина в терапии хронических заболеваний печени 124

Р.Г. МЯЗИН
Синдром раздраженного кишечника: от диагноза до лечения 130

■ **ДИССЕРТАНТ**

Э.В. ШИХИРМАН, К.В. ПУЧКОВ
Изменения психосоциального статуса пациентов после бандажирования желудка 134



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

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

Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

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

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

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

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

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

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Ирина Филиппова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

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

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru,

med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 19 августа 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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

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

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



Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается новый номер журнала «Медицинский совет в поликлинике». Материалы номера отражают последние тенденции в диагностике и лечении заболеваний по отечественным и международным данным. Наши авторы поделились актуальной информацией для практикующих врачей, способствуя их профессиональному росту в период активного развития медицины.

Одно из ведущих мест в современном мире занимают болезни системы кровообращения. В рубрике «кардиология» обсуждаются важные вопросы по эффективности терапии артериальной гипертензии у коморбидных пациентов с сахарным диабетом; представлены данные по эффективности афереза липопротеидов в комбинации с аторвастатином у пациентов после операции коронарного шунтирования в течение первого года, что способствует замедлению атеросклероза коронарных артерий.

Для специалистов-неврологов, а также врачей общей практики будут интересны материалы, посвященные оптимизации ведения пациентов с неспецифической болью в нижней части спины, с хронической болью у пожилых пациентов. Уделено особое внимание проблеме хронической ишемии головного мозга.

В номере освещены вопросы гастроэнтерологии: подходы к терапии жировой болезни печени, проблемы синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, приведены данные клинического применения известного гепатопротектора, доказавшего пребиотический эффект.

Надеемся, что многопрофильный журнал «Медицинский совет» с материалами, ориентированными на врачей-практиков, по-прежнему будет популярен у широкого круга профессионалов в сфере клинической медицины и способствовать повышению качества медицинской помощи в амбулаторном и госпитальном сегменте.

**С уважением и наилучшими пожеланиями,
редактор Юлия Чердниченко**

ФЕКАЛОТРАНСПЛАНТАТ НЕ СПРАВИЛСЯ С КЛОСТРИДИЕЙ

Экспериментальный препарат, содержащий фекалии здоровых людей, по промежуточным результатам КИ оказался бесполезным.

В ходе КИ 2-й фазы экспериментального препарата SER-109, разработанного американской биотехнологической компанией Seres Therapeutics и представляющего собой споры кишечной микрофлоры здоровых людей, не удалось достичь первичной конечной точки, средство оказалось бессильным против рецидивирующей кишечной инфекции, вызванной анаэробом *Clostridium difficile*. Следует отметить, что на доклинической стадии и в ходе КИ 1-й фазы SER-109 показал себя эффективным именно против этого возбудителя госпитальных инфекций.

В испытаниях 2-й фазы приняли участие 89 пациентов с тремя и более рецидивами заболевания. После терапии антибиотиками 59 из них однократно приняли SER-109, а 30 – плацебо. Спустя 8 нед. клинические проявления инфекции возобновились у 44% добровольцев из экспериментальной и 53% из контрольной группы, что свидетельствует о неэффективности препарата. Частота побочных эффектов в группах не отличалась.

Исполнительный директор Seres Therapeutics Роджер Померанц (Roger Pomerantz) отметил, что провал испытаний стал большой неожиданностью. По его словам, компания займется тщательным анализом клинических данных и кишечного микробиома пациентов, а также сопоставлением этой информации с результатами успешной первой фазы клинических испытаний.

Инфекция, вызванная *C. difficile*, чаще всего протекает в форме тяжелого псевдомембранозного колита, устойчивого к большинству существующих антибиотиков. Только в США она уносит около 30 тыс. жизней ежегодно. В ряде исследований, систематически проводимых с 1980-х гг., людям с этим заболеванием помогала трансплантация фекалий. Процедура представляет собой забор цельных каловых масс у людей с оптимальным составом кишечного микробиома и введение их пациентам в форме клизмы или капсулы для приема внутрь.



МЕТАДОНОВАЯ ТЕРАПИЯ ЗАЩИЩАЕТ ОТ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Расширение доступа к метадоновой терапии существенно снижает риск заражения наркозависимого пациента ВИЧ. Согласно результатам исследования, опубликованным в журнале *The Lancet HIV*, у потребителей инъекционных наркотиков, не проходящих лечение метадонем, в 4 раза выше риск инфицирования ВИЧ.

В рамках работы ученые проанализировали опыт властей канадской провинции Британская Колумбия, разрешивших отпуск метадона наркозависимым обычными терапевтами и фармацевтами, а не только в специальных клиниках. В исследование были включены потребители инъекционных наркотиков (как минимум 1 эпизод в течение текущего месяца), как включенные в программы заместительной терапии, так и не получавшие ее.

За 75,5 мес. наблюдений из 1 639 участников исследования сероконверсия ВИЧ была зафиксирована у 138 человек. При этом, по подсчетам ученых, риск заражения ВИЧ у принимавших метадон пациентов был ниже на 64%.

По результатам исследования авторы работы заключили, что при упрощенной схеме доступа к метадоновой терапии наркозависимые реже подвергают себя риску инфицирования ВИЧ: избегают незащищенных половых актов, обмена шприцами и иглами при введении наркотиков.

В 1996 г. Министерство здравоохранения Канады разрешило провинциям самостоятельно регулировать программы метадоновой заместительной терапии. Тогда руководство Британской Колумбии значительно упростило доступ пациентов к лекарственному средству, что привело к снижению уровня ВИЧ-инфицирования среди наркозависимых.



ВЫЯВЛЕН НОВЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАРАЖЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Микобактерии туберкулеза могут проникать в организм через М-клетки, попадая в лимфатическую систему.

Сотрудники Юго-Западного медицинского центра Университета Техаса (UT Southwestern Medical Center) выявили еще один способ проникновения микобактерий туберкулеза в организм. Оказалось, что бактерии могут не только инфицировать легочные клетки, но и попадать непосредственно в лимфоузлы посредством т. н. М-клеток.

В статье, опубликованной в *Cell Reports*, описан альтернативный способ заражения туберкулезом, что может иметь большое значение для разработки новых методов профилактики. Группа ученых под руководством доктора Майкла Шайло (Michael Shiloh), специалиста по внутренним болезням и микробиологии Университета Техаса, выявила ранее неизвестный механизм проникновения микобактерий в микроскладчатые клетки (М-клетки). Они представляют собой специализированные клетки эпителия, которые транспортируют различные частицы из дыхательных путей или с поверхности слизистой оболочки в подлежащие слои. Таким образом, микобактерии попадают в лимфатические узлы и далее.

«Принято считать, что при вдыхании микобактерий туберкулеза они достигают легочных альвеол и там поглощаются альвеолярными макрофагами, – говорит доктор Шайло. – Однако нам удалось выяснить, что они также могут попасть в организм непосредственно через М-клетки. Это важный патогенетический механизм, которым можно объяснить, к примеру, возникновение туберкулезного шейного лимфаденита, при котором очень редко поражаются легкие. Конечно, необходимы дальнейшие исследования, однако уже сейчас можно предположить, что будут разработаны методы, которые позволят предотвратить проникновение микобактерий в М-клетки. Например, можно заблокировать рецепторы на поверхности М-клеток, и сейчас мы работаем над их выявлением. Также мы выясняем подробности механизма, посредством которого микобактерии соединяются с рецепторами и перемещаются в клетку с ее поверхности».

«Мы используем разные экспериментальные подходы для идентификации генов и белков микобактерий, участвующих в этом процессе, – добавляет ведущий автор исследования, доктор Видхья Наир (Vidhya Nair), специалист в области внутренних болезней. – Кроме того, у нас есть данные, что и другие бактериальные возбудители, в т. ч. вызывающие тяжелую пневмонию, используют М-клетки для проникновения в организм человека. Понимание этого процесса поможет создать вакцины или лекарственные средства для профилактики и лечения инфекционных заболеваний дыхательных путей».



НОВЫЕ СВОЙСТВА ИЗВЕСТНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА

В последнее время у врачей общей практики и врачей-терапевтов возросло число пациентов с жалобами на боли и тяжесть в правом подреберье, тошноту, потерю аппетита, горечь во рту, что может свидетельствовать о нарушениях функций печени. По данным отечественных и зарубежных исследований, проводимых в последние десять лет, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующее положение и составляет 37,3% среди всех заболеваний печени. Особенно настораживает тот факт, что рост заболеваемости приходится в первую очередь на долю трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет, а также то, что распространенность НАЖБП достоверно возросла за 7 лет [1]. Основные факторы развития НАЖБП – наличие метаболического синдрома (абдоминальный тип ожирения, повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия) и сахарного диабета. Главная причина развития НАЖБП – нарушение липидного обмена, которое приводит к избыточному отложению жиров в клетках печени, в результате чего происходит их повреждение и повышается вероятность развития хронического воспаления печени. Известно, что печень фактически единственный орган в организме, который может самостоятельно восстанавливаться, поэтому небольшие нарушения его работы происходят для нас практически незаметно. Однако необходимо учитывать, что возможности печени не безграничны. Воздействие неблагоприятных условий внешней среды, стресс, гиподинамия, вредные привычки (курение, алкоголь), вирусы постоянно разрушают мембраны клеток печени. Негативному воздействию подвергаются основные структурные единицы клеточных мембран – эссенциальные фосфолипиды, которые образуют до 75% их массы, при более выраженных нарушениях организм не справляется, что приводит к развитию заболевания.

Для восстановления структуры и функций клеток печени существуют специальные препараты – гепатопротекторы, среди которых специалисты особо выделяют гепатопротекторы на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в комбинации с другими активными веществами.

На отечественном рынке зарегистрированы различные средства для восстановления функций печени, но стоит обратить особое внимание на комбинированный гепатопротектор БАД Гепагард Актив®, находящийся в портфеле компании ЗАО «ФармФирма СОТЕКС». Гепагард Актив® начал свое продвижение на фармрынке с 2009 г.

В ряде клинических исследований БАД Гепагард Актив® доказал гепатопротекторное свойство, а именно мембранопротекторное и липотропное действие. В состав БАД Гепагард Актив® входят: эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е (Евразийский патент №ЕА19268 от 28.02.2014). Благодаря L-карнитину ускоряется процесс утилизации жирных кислот за счет транспорта жирных кислот в митохондрии, где жиры окисляются в процессе β-окисления. Введение в состав комбинированного гепатопротектора с ЭФЛ L-карнитина улучшает белок-синтезирующую и детоксикационную функции печени. Универсальный антиоксидант витамин Е синергично взаимодействует с ЭФЛ, защищает мембраны гепатоцитов от повреждающего действия свободных радикалов, что позволяет сохранить целостность печеночных клеток. БАД Гепагард Актив® способствует повышению сопротивляемости организма к воздействию токсических веществ, защите клеточных мембран от окисления, поддержанию функциональной деятельности нервной системы и повышению детоксикационной функции печени. Представляют интерес новые результаты исследования, проведенного в Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова. На первом этапе Гепагард Актив® назначался пациентам с НАЖБП и дисбактериозом кишечника, у которых после приема Гепагарда Актив® отмечалось улучшение функции печени за счет повышения ее белково-синтетической функции, нормализации липидного профиля и уменьшения выраженности астеновегетативного синдрома. При этом у пациентов была отмечена нормализация микрофлоры кишечника по результатам бактериологического исследования и при количественном определении представителей

основных бактериальных групп в кале методом ПЦР, что позволило исследователям предположить наличие у гепатопротектора Гепагард Актив® нормализующего действия на состояние кишечного микробиоценоза и пребиотического эффекта (патент РФ №2571495).

Необходимо отметить, что нормализация кишечной микрофлоры сохраняется продолжительное время после отмены препарата.

Таким образом, БАД Гепагард Актив® может быть рекомендован к применению в общетерапевтической практике пациентам с нарушениями кишечного микробиоценоза на фоне ожирения, МС и НАЖБП. 



1. В.Т. ИВАШКИН и соавт., Л.К. ПАЛЬЧЕВА, 2015

Л.Н. ЕЛИСЕЕВА¹, д.м.н., профессор, А.Ю. БЛЕДНОВА¹, к.м.н., Н.Н. ДЕНИСОВА², Е.Л. ШУХАРДИНА²¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар² «ООО Сити клиник» поликлиника, Краснодар

АПИКСАБАН – ОТ РЕКОМЕНДАЦИЙ К ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ

В статье представлен анализ отдельных клинических ситуаций у пациентов с наличием фибрилляции предсердий в аспекте обоснования выбора антикоагулянтной терапии с использованием апиксабана в свете последних (2015 г.) рекомендаций Европейской ассоциации аритмологов (European Heart Rhythm Association). Авторы проводят анализ необходимости и возможности использования орального антикоагулянта апиксабана с целью профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. В целом новые оральные антикоагулянты превосходят терапию варфарином в способности снижать риск тромбозных осложнений и особенно ятрогенного геморрагического инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. В статье обоснованы ситуации преимущественного выбора апиксабана в конкретных клинических ситуациях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инсульт, варфарин, новые оральные антикоагулянты, апиксабан

L.N. ELISEEVA¹, MD, Prof., A.Y. BLEDNOVA¹, PhD, N.N. DENISOVA², E.L. SHUKHARDINA²¹ Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar² City Clinic LLC polyclinic, Krasnodar

APIXABAN – FROM RECOMMENDATIONS TO EVERYDAY PRACTICE

The article deals with the analysis of clinical situations in patients with atrial fibrillations in the aspect of choice of the anti-coagulant therapy with apixaban use in relation with the recent (2015) recommendations of the European Heart Rhythm Association. The authors conduct analysis of necessity and possibility to use the oral anticoagulant apixaban to prevent stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. On the whole, new oral anticoagulants exceed the warfarin therapy in the capability to reduce the risk of thrombotic complications and iatrogenic hemorrhagic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillations. The article demonstrates justification of situations of predominant apixaban selection in certain clinical settings.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, warfarin, new oral anticoagulants, apixaban.

Согласно официальной статистике в последние годы в России зафиксирована тенденция к снижению смертности населения. Однако цифры смертности остаются еще достаточно высокими и во многом определяются заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, в 2013 г. смертность в России от заболеваний системы кровообращения составила 999 тыс. человек (или 696,5 на 100 тыс. населения) [1], в 2014 г. кардиоваскулярная смертность снизилась на 12% [2] при нарастании средней продолжительности жизни на 9,6 мес. (что составило 71,6 года), что также увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Интересно, что в демографической структуре сохраняется разница в 11,6 года между продолжительностью жизни женщин (среднем 77,2 года) и мужчин (65,6 года) и более высокая частота развития инсульта у женщин. Формирование инсульта остается существенной проблемой здравоохранения во всех странах, причем частота его развития повысилась на 100% при сравнении с 1970-ми гг. [3]. Обоснованно считается, что инсульт легче предупредить, чем добиться полной реабилитации пациента. Кроме того, перенесенный инсульт ассоциируется со значительным увеличением риска его повторения (от 4 до 14% в первые 2 года после первого инсульта) [4, 5]. В указанном аспекте значимы все нарушения сердечного ритма и особенно фибрилляция предсердий (ФП), которая является наиболее распространенной устойчивой аритмией, одной из частых причин

смертности современного человека [6]. У больных с ФП риск инсульта повышается в среднем в 5 раз вследствие застоя крови в предсердиях и тромбообразования, чаще в ушке левого предсердия, с последующим развитием кардиоэмболии. Ишемический инсульт у пациентов с ФП протекает тяжелее, чем без нее, ассоциируется с более высокой летальностью, функциональным и неврологическим дефицитом [7]. В результате старения населения прогнозируется дальнейший быстрый рост распространенности ФП с увеличением доли этой патологии в расходах систем здравоохранения [8], поэтому самому факту диагностики этого нарушения придается большое значение [9–11].

Указанные проблемы обосновывают неослабевающий интерес мировой медицинской общественности к проблеме профилактики и лечения инсульта и поиску новых, более безопасных и удобных к применению в широкой лечебной практике методов профилактики инсультов. Абсолютно доказанным в профилактике инсульта считается нормализация артериального давления (АД), коррекция дислипидемии, отказ от поведенческих факторов риска (ФР) (ожирение, курение, употребление алкоголя). Но в группе пациентов с ФП, подверженных развитию кардиоэмболических нарушений, указанных мероприятий явно недостаточно.

В научных исследованиях исторически определяется эффективность антитромбоцитарной профилактики и терапии (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел,

дипиридамола [12]. Вместе с тем показано, что у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку, АСК не может быть препаратом выбора для профилактики тромбоэмболических событий [13], а единственным способом реальной профилактики инсультов у больных с ФП на сегодня является назначение антикоагулянтов [9]. На современном этапе появились возможность заменить традиционно используемый антагонист витамина К (АВК) (варфарин) новой группой антикоагулянтов, среди которых обращает на себя внимание высокоэффективное и достаточно безопасное средство аписабан, который в исследовании AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) у 5 599 больных с мерцательной аритмией и высоким риском инсульта доказал свои абсолютные преимущества перед АСК и существенно снижал (на 55% по сравнению с АСК) риск возникновения первичной конечной точки – инсульта или системной эмболии [13].

В настоящее время Европейской ассоциацией аритмологов (European Heart Rhythm Association) разработаны практические рекомендации для врачей по применению новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые претерпели некоторое уточнение в последней редакции [9, 14].

Мы предлагаем рассмотреть отдельные аспекты новых рекомендаций [EHRA, 2015] на конкретных примерах из клинической практики.

Клинический случай 1. Больной Е. 1948 г. рождения, успешный бизнесмен с повышенной массой тела (индекс массы тела $29,4 \text{ кг/м}^2$), ведет активный образ жизни с частыми (2–3 раза в месяц) длительными авиаперелетами в пределах страны и за рубежом. В 1992 г. перенес миокардит, в юности устанавливали диагноз болезни Крона, проводилось оперативное вмешательство и противовоспалительная терапия, в дальнейшем клинически и при эндоскопическом обследовании изменений со стороны кишечника не выявлялось. Много лет отмечалось эпизодическое повышение АД в пределах 140–150/90–94 мм рт. ст., по поводу чего нерегулярно принимал периндоприл. В 2013 г. во время 8-часового перелета развился пароксизм ФП, восстановленный амиодароном. С этого времени при чрезмерных нагрузках отмечал неприятные ощущения за грудиной, расцененные как ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия I функционального класса (ФК). Прием амиодарона сопровождался значительным урежением сердечного ритма. В декабре 2013 г. проведено углубленное обследование пациента, позволившее установить ряд сопутствующих заболеваний.

1. Аутоиммунное поражение щитовидной железы с признаками гипотиреоза, который компенсируется применением 50 мг левотироксина натрия.
2. Дислипидемия с повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 4,5 ммоль/л (назначен розувастатин 10 мг).
3. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ) определены суправентрикулярные до

4 500 и единичные желудочковые экстрасистолы, склонность к брадикардии: средняя частота сердечных сокращений 42 удара в минуту ночью и 60–52 удара в минуту днем.

4. Эрозии желудка (применялся эзомепразол в течение 4 нед.).
5. По данным доплерографического исследования экстракраниальных сосудов и аорты определено наличие атеросклеротических бляшек нестенозирующего уровня.

Концентрация креатинина крови в пределах нормы, расчетные значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 76 мл/м / $1,73 \text{ м}^2$.

Больному был сформулирован диагноз: ИБС: стенокардия I ФК. Постмиокардитический кардиосклероз (миокардит 1992 г.). Пароксизм ФП с медикаментозным восстановлением ритма (амиодароном). Гипертоническая болезнь III стадия, риск 3. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 ФК по NYHA.

Назначены препараты: аписабан 5 мг 2 р/сут, амлодипин + валсартан 80/5 $\frac{1}{2}$ таблетки, розувастатин 10 мг, спиронолактон 25 мг, левотироксин натрий 50 мг/сут, амиодарон заменен на карбэтоксиаминодиэтиламинопропионилфенотиазин 50 мг 1 таблетка 2 р/сут.

С позиции последних обновленных рекомендаций EHRA 2015 г. [9] по применению витамин К-независимых антикоагулянтов при ФП у данного пациента имеется высокий риск развития инсульта: такие признаки, как артериальная гипертензия, ХСН, бляшки в аорте, возраст 64–75 лет, определяют значения по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 4$. То есть скорректированная частота инсульта составляет 4% в год. В рекомендациях указано, что пациенты, имеющие 2 и более баллов, при отсутствии противопоказаний должны получать пероральную антикоагулянтную терапию. Причем пароксизмальная или постоянная формы ФП считаются одинаково опасными в аспекте развития инсульта и системных тромбоэмболий. В то же время риск кровотечения по шкале HAS-BLED = 1 за счет возраста старше 65 лет на настоящий момент, т. к. по данной шкале учитывается повышение АД выше 160 мм рт. ст., хронические заболевания печени или уровень креатинина выше 200 мкмоль/л, кровотечения в анамнезе или в настоящий момент, прием препаратов, влияющих на свертывающую систему (антигреггенты, антикоагулянты), лабильный уровень международного отношения (МНО) (указанные признаки отсутствуют у нашего больного).

Таким образом, у пациента Е. имеется высокий риск развития инсульта и системных тромбоэмболий, требующий назначения антикоагулянтов для их профилактики и низкий риск развития кровотечений. В новых рекомендациях уточнено понятие «неклапанная фибрилляция», к которой относят случаи развития ФП у пациентов, не имеющих протезов клапанов или митрального стеноза от умеренной до тяжелой степени (обычно ревматического происхождения). При необходимости назначения антикоагулянтов пациентам с «клапанной» ФП однозначно показано применение варфарина (препаратов антивитамина К) с контролем уровня МНО. При «неклапанной» ФП, кото-

рая имеет место в разбираемом случае, возможен выбор между назначением варфарина и НОАК. При обсуждении с пациентом возможного объема терапии (согласно рекомендациям, предпочтения больного по выбору препарата должны обязательно учитываться) отмечено, что наличие частых командировок делают невозможным организацию контролируемого питания (относительного постоянства соотношения растительных и животных продуктов в суточном рационе), тестирования уровня МНО и поддержания его в желаемых пределах. Эта проблема оказалась актуальной и для других пациентов. Так, по данным метаанализа клинических исследований [15], среднее время, в течение которого уровень МНО у получающих варфарин больных поддерживался в целевом диапазоне, составляло лишь 55% периода наблюдения, тогда как снижение этого показателя ниже 67% сопровождается уменьшением эффективности терапии. Поэтому предпочтение пациент отдал НОАК. Интересным, на наш взгляд, явился психологический аспект выбора апиксабана пациентом в связи с рекомендуемой дозой 5 мг (против 150 мг у дабигатрана этексилата). Биодоступность апиксабана составляет 50% и не зависит от приема пищи, что крайне важно для нашего больного.

Значимым результатом считают более низкие показатели общей смертности и частоты инфаркта миокарда в группе апиксабана (0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у леченных апиксабаном).

В связи с низким риском геморрагических осложнений, установленным при использовании апиксабана и других НОАК, наименьший интерес представляет исследование AVERROES, в котором оценивали эффективность апиксабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у неподходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта [13]. Средний период наблюдения составил 1,1 года, т. к. исследование было прекращено досрочно из-за отчетливого преимущества апиксабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе приема АСК и 1,7% в год в группе приема апиксабана ($p = 0,000004$). Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) над АСК не стало неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с таковой в группе АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной в 2 группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год в группе апиксабана; $p = 0,57$). При этом частота геморрагического инсульта в обеих группах составила всего 0,2% в год. Более того, сравнение результатов, полученных в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, показало, что частота кровотечений, зарегистрированная в испытании AVERROES, была ниже [16].

Исключительно высокой востребованностью можно объяснить беспрецедентно быструю регистрацию новых препаратов в мире и Российской Федерации, а также внесение данных средств в современные мировые и отечественные рекомендации по профилактике инсульта у больных с ФП [14, 17–23].

Клинический случай 2. Пациентка А. 73 лет с весом 59 кг отмечает ухудшение памяти, усиление слабости, одышка, появление отечности нижних конечностей к вечеру в течение последних 6 мес. По поводу деформирующего артроза коленных суставов часто принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (в основном нимесулиды). Живет одна в поселке дачного типа, АД не контролирует, практически не посещает врача, даже когда ее приглашают на медосмотры. Доставлена в поликлинику родственниками, отмечающими нарастание когнитивных расстройств. При обследовании определено повышение АД до 200/100 мм рт. ст., выраженная дислипидемия с уровнем общего холестерина (ХС) 8,6 ммоль/л, ХС-ЛПНП 5,2 ммоль/л, ХС-ЛПВП (липопротеины высокой плотности) 0,6 ммоль/л, нарушение толерантности к углеводам, креатинин 103 ммоль/л, расчетная СКФ = 47 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI). Лабораторные показатели функции печени в пределах референсных значений. На ЭКГ нормоформа ФП (неуточненной давности), при эхокардиографии снижение ФВ до 43%. Неврологом выявлены умеренные когнитивные расстройства и по исследованию головного мозга методом компьютерной томографии – признаки перенесенного ишемического инсульта неуточненной давности. Имеются проявления варикозной болезни вен нижних конечностей с умеренными трофическими нарушениями.

Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) над АСК не стало неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с таковой в группе АСК

Суммируя клинические данные, можно сделать вывод о том, что у больной имеются абсолютные показания для вторичной профилактики инсульта с экстренной коррекцией АД, снижением уровня липидов более чем на 45%.

У пациентки А. определены 2 «больших» ФП инсульта и системных тромбоэмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc и 4 «клинически значимых небольших» ФП, при этом суммарный CHA₂DS₂-VASc score = 7, а HAS-BLED = 3, что соответствует высокому риску как инсульта и системных тромбоэмболий, так и кровотечений. На первом этапе удалось достаточно быстро снизить АД до 135/90 мм рт. ст. на фоне применения валсартана 80 мг + гидрохлоротиазида 12,5 мг 1 р/сут. Тиазидовые диуретики в данной ситуации показаны и вследствие наличия сердечной недостаточности, и для профилактики постменопаузального и сенильного остеопороза. В связи с массой тела ≤60 кг и высоким риском кровотечений в данном случае более рационально использовать дозу апиксабана 2,5 мг 2 р/сут [24]. В данной ситуации апиксабан явно выигрывает перед другими антикоагулянтами, т. к. снижает относительный риск геморрагического инсульта на 49% ($p < 0,001$) [25, 26].

В Рекомендациях отмечаются данные, подтверждающие, что нарушение функции почек (у пациентки

СКФ = 47 мл/мин / 1,73 м² по СКД-EPI) в пределах легкой и умеренной стадии могут быть независимыми предикторами развития инсульта, а применение оральных антикоагулянтов наиболее успешно предотвращает эти нарушения [27, 28].

Интересные результаты получены в двойном слепом исследовании ARISTOTLE, в котором проведено сравнение апиксабана с варфарином [17]. Апиксабан представляет собой прямой ингибитор свободного и связанного Ха-фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента и активность протромбиназы, что предотвращает образование тромбина и тромбов. При пероральном приеме почечная экскреция апиксабана составляет около 25% [25], поэтому не требуется коррекции дозы у пациентов с легким и умеренным снижением функции почек, но при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин препарат следует использовать с осторожностью и не применять у больных со снижением клиренса креатинина ниже 15 мл/мин. В исследовании ARISTOTLE [24] апиксабан убедительно доказал более высокую эффективность и безопасность в сравнении с варфарином. В частности, выявлено снижение относительного риска на 21% по отношению к развитию инсульта или системной тромбоэмболии ($p = 0,01$), на 31% в отношении больших кровотечений и статистически значимое снижение на 50% внутрисерепных ($p < 0,001$) кровотечений в группе апиксабана.

Важным ФР для возникновения геморрагических осложнений при терапии НОАК являются заболевания печени с 2–3-кратным повышением активности трансаминаз и печеночной недостаточностью класса В/С по шкале Чайлд – Пью с лабораторными признаками коагулопатии. В Рекомендациях четко прописан объем обследований перед назначением НОАК. Отмечается необходимость тщательно оценивать все клинические ФР, включая возраст, массу тела, анамнез сопутствующих заболеваний (в т. ч. болезней печени и почек) и геморрагических осложнений. Спектр лабораторных исследований должен составлять общий анализ крови, протромбиновое время, АЧТВ, концентрацию креатинина и билирубина в сыворотке крови, активность трансаминаз. Ключевым параметром является расчет клиренса креатинина (СКФ), определяющего степень хронической болезни почек. Эксперты подчеркивают, что, кроме скринингового определения функционального состояния почек, перед назначением НОАК необходимо контролировать клиренс креатинина не реже 1 раза в год или чаще при присоединении заболеваний или сопутствующей терапии, которые могут повлиять на функцию почек (например, НПВП, которые могут формировать токсический гепатит и интерстициальный нефрит). При этом представляется важным отметить, что варфарин – единственный препарат, применение которого возможно при тяжелой почечной недостаточности и при гемодиализе.

Важно также, что на основании новых рекомендаций EHRA-2015 мы можем найти ответ на выбор гиполипидемической терапии. Метаболизм апиксабана осуществляется изоферментами цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2) и системой Р-гликопротеина. Известно несколько групп препаратов – ингибиторов/индукторов Р-гликопротеина и

ингибиторов/индукторов CYP3A4, разнонаправленно влияющих на изменение концентрации НОАК в крови. Так, добавление к терапии НОАК верапамила, хинидина, амиодарона, кларитрамицина может изменять концентрацию антикоагулянта с большим различием по силе и направленности эффекта – 12–180% в зависимости от фармакокинетических свойств препарата и индивидуальных особенностей их метаболизма у каждого конкретного больного; а совместное применение с рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, экстрактом зверобоя продырявленного, напротив, может снизить ее на 35–66%. В итоге либо увеличивается риск кровотечения, либо снижается эффективность гипокоагулянтного эффекта, что согласно «Рекомендациям по практическому применению новых оральных антикоагулянтов с неклапанной ФП» Европейской ассоциации сердечного ритма нередко требует изменения дозы НОАК [9, 22]. Аторвастатин также метаболизируется преимущественно в печени под действием изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления). В то же время основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени, это оправдывает применение розувастатина у наших пациентов как в первом, так и во втором случае не только с позиции высокого кардиоваскулярного риска, но и в связи с наиболее безопасным его сочетанием с апиксабаном.

У пациентки из второго клинического примера нет необходимости в назначении дигоксина (нормоформа ФП), который усугубляет проблемы взаимодействия лекарственных средств.

Знакомство с новыми рекомендациями EHRA позволяет восполнить знания врачей широкой клинической практики в отношении оптимального использования НОАК. В указанном документе имеется информация по тактике ведения пациентов, принимающих НОАК в отдельных специфических ситуациях. В частности, расширен раздел лекарственных взаимодействий, тактических действий при нарушении режима и дозировок применяемых препаратов, развитии кровотечений. Четко прописано ведение пациентов с НОАК при необходимости экстренных и плановых хирургических вмешательств, применение кардиоверсии в острый период инсульта.

Большое значение придается выбору определенных НОАК и режиму дозирования с учетом факторов, влияющих на этот выбор (лекарственные взаимодействия и сопутствующая терапия, почечная функция, коморбидная патология).

Особое внимание уделено информированности как врачей, так и пациентов всем деталям антикоагулянтной терапии с использованием унифицированной карты. При этом критически важным является обучение пациента следованию предписанного режима лечения.

Экспертами EHRA расширен раздел по оценке антикоагулянтного действия НОАК. Подробно разъясняется значение и интерпретация различных тестов для опреде-

ления анти-II и анти-X активности НОАК. В документе 2015 г. дополнена таблица лекарственных взаимодействий НОАК, и эти данные подлежат постоянному обновлению.

Указано, что биодоступность дабигатрана этексилата значительно ниже, чем у других препаратов. Это означает, что небольшие изменения всасывания и выведения могут иметь большее влияние на уровень в плазме, чем для других лекарств. Указано, что ривароксабан обязательно должен приниматься с пищей для увеличения всасывания. Апикасабан же может приниматься как с едой, так и без. Прием НОАК совместно с антиагрегантами у больных ФП и ИБС должен быть основан на соблюдении баланса «риск – выгода».

Представлена детальная схема перевода с АВК на НОАК и с НОАК на АВК с подробным указанием критериев контроля антикоагулянтного действия препаратов.

Поскольку НОАК имеют достаточно короткий период полувыведения, особая значимость придается приверженности к терапии, т. к. соблюдение режима приема является критическим в плане клинических исходов лечения. Рекомендуемый уровень комплаенса должен быть равен

80% и более. На конгрессе ESC (2015 г.) одновременно с рекомендациями EHRA были представлены первые результаты исследования AEGEAN, где продемонстрирован высокий уровень соблюдения режима приема и удержания на терапии при приеме апикасабана 2 р/сут.

В оригинале Рекомендаций EHRA 2015 г. представлен детальный алгоритм для проведения кардиоверсии пациентам, получающим терапию НОАК, описана тактика ведения пациентов с документированным тромбом в левом предсердии.

До сих пор весьма печальным аспектом применения НОАК было отсутствие антидота к препаратам, что создает определенные трудности в лечении когорты больных с неклапанной ФП. В настоящее время в интернет-ресурсах появилась информация об успешной разработке и апробации новых препаратов, способных ингибировать фактор Ха [Andexanet (PRT064445) и Aripazine (PER977, ciraparantag)]. Эти средства претендуют на применение в качестве прямых антидотов старых и новых антикоагулянтов, что значительно обезопасит лечение пациентов высокого риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

- newsruss.ru/doc/index.php.
- www.rosminzdrav.ru/news/2014/10/20/2071.
- Feigin LV, Lawes CMM, Bennett DA, et al., Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-69.
- Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И.Гусева, А.И.Коновалова, В.И.Скворцовой. М. ГЭОТАР-МЕДИА; 2009, С.592-613. [Skvortsova VI, Gubskii LV, Stakhovskaya LV, et al. Ischemic stroke. In: *Nevrologiya, national'noe rukovodstvo* [Neurology. National Guide]. Guseva EI, Konovalova AI, Skvortsovi VI, editors. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2009: 592-615.
- Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 2006, 37: 577-617.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 2014, 129: 837-847.
- Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med.*, 2014, 127: e15-e16.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.*, 2014, 6: 213-220.
- Рекомендации 2015 Европейской Ассоциации Практического Руководства на использование не-витамина К антагонистов антикоагулянтов у пациентов с не-клапанной атриальной фибрилляцией. *Europace Advance Access published August 31, 2015.*
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285: 2370-5.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009, 104: 1534-9.
- The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1665-1673.
- AVEROES Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 364: 806-17.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart Journal*, 2012, 33(21): 2719-47.
- Baker W, Cios D, Sander S, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.*, 2009, 15(3): 244-52.
- Cucchiara BL, Kasner SE. Apixaban in atrial fibrillation: from bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke*, 2011, 42: 2376-8.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. Москва, 2012. 112 с. [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. Recommendations of RCO, BHOA and ACCX. Moscow, 2012. 112 p.]. Moscow, 2012. 112 p.].
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63. Available from: www.cardiosource.org.
- You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.*, 2012, 141(2 Suppl): e531S-75S.
- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012, 43: 3442-53.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 2160-236.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, 15(5): 625-51.
- Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, et al. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2014, 82: 716-24.
- Granger ChB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 981-92.
- Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*, 2010, 115: 15-20.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.*, 2011, 365: 981-992.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R2CHADS2 Index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AntiCoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) Study Cohorts. *Circulation*, 2013, 127: 224-32.
- Camm AJ, Savelieva I. "R" for "renal" and for "risk": refining risk stratification a29. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and nonvitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104: 418-29.

ПРИГЛАШАЕМ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В УНИКАЛЬНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

«ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

16-17 сентября 2016 г.

Участие в конференции **бесплатное!**

В КАЧЕСТВЕ ДОКЛАДЧИКОВ НА КОНФЕРЕНЦИИ ВЫСТУПАЮТ:

Fausto Rigo - professor, Venice, Italy. Автор более 100 крупных научных работ, посвященных неинвазивному исследованию коронарного кровотока при ИБС и других заболеваниях сердца во время фармакологических тестов.

Алла Александровна Бощенко – общепризнанный врач и ученый Российской Федерации, профессор, д.м.н., г. Томск. Тема доклада будет посвящена диагностике стенозов и окклюзий магистральных коронарных артерий с помощью трансэзофагеальной эхокардиографии.

Анжела Валентиновна Загатина - главный врач сети кардиоцентров «МЕДИКА», врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, к.м.н. Тема доклада будет посвящена неинвазивному исследованию коронарного кровотока во время физической нагрузки.

Алексей Николаевич Яковлев - заведующий научно-исследовательской лаборатории ОКС, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, к.м.н. Тема доклада будет посвящена лечению и тактике ведения пациентов с острыми формами ИБС.

Дмитрий Викторович Шматов – главный кардиохирург Университетской клиники СПбГУ им. Пирогова, д.м.н. Тема доклада будет посвящена хирургическому лечению фибрилляции предсердий.

И ДРУГИЕ.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

Санкт-Петербург, отель «Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские Ворота», Московский пр., д. 97А.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА!

Зарегистрироваться можно:

- на сайте www.spbcardio.ru
- отправить заявку на cardio-pr@spbmedika.ru



С подробной информацией об изменениях в программе конференции, месте проведения, времени работы выставки, регистрации, Вы можете ознакомиться на сайте www.spbcardio.ru
Координатор по организационным вопросам конференции:

Надежда Игнатьева +7 (921) 971-54-19

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Артериальная гипертония (АГ) осложняет течение сахарного диабета (СД) как 1-го, так и 2-го типа. У больных СД 1-го типа основной причиной развития АГ является диабетическая нефропатия. При СД 2-го типа, напротив, в 70–80% случаев выявляется эссенциальная гипертония. Выбор антигипертензивной терапии у больных СД непрост, при выборе оптимального антигипертензивного препарата у больного СД всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента сохраняют лидирующие позиции в качестве средств лечения АГ при СД. Поражение нервной системы – диабетическая полинейропатия (ДПН) занимает ведущее место в клинической картине СД. При лечении ДПН важное место занимает активация невралной регенерации (реиннервация) и лечение болевого синдрома. При этом большая роль отводится нейротропным витаминам группы В, которые обладают полимодальным действием.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертония, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, Моноприл, диабетическая полинейропатия, Нейромультивит.

M.Y. OGARKOV, MD, Prof., Y.V.KOVALEVA, PhD in medicine

Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Studies, Federal Agency for Healthcare and Social Development

CURRENT PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF DIABETES COMPLICATIONS

Arterial hypertension (AH) complicates the course of diabetes mellitus (DM) of both the 1st and 2nd type. In patients with diabetes type 1, the main cause of AH is diabetic nephropathy. In diabetes type 2, on the other hand, essential hypertension is diagnosed in 70-80% of cases. The choice of antihypertensive therapy in patients with diabetes is not easy; when selecting the best anti-hypertensive drug for a diabetes patient, the associated vascular complications should always be considered. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors are the most common treatment of hypertension in diabetic patients. Damage of the nervous system - diabetic polyneuropathy (DPN) - is a key element in the clinical picture of diabetes. In the treatment of DPN, activation of neural regeneration (reinnervation) and pain management are crucial. Neurotropic B vitamins with multimodal effect play a key role in this.

Keywords: diabetes mellitus, hypertension, ACE inhibitors, fosinopril, Monopril, diabetic polyneuropathy, Neuromultivit.

По определению И.И. Дедова, сахарный диабет (СД) – системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным (1-й тип) или относительным (2-й тип) дефицитом инсулина, который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ, что в итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма (1998).

СД и артериальная гипертония (АГ) – две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимосоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга, сосуды сетчатки.

АГ осложняет течение СД как 1-го, так и 2-го типа. У больных СД 1-го типа основной причиной развития АГ является диабетическая нефропатия (ДН) в 90% случаев. Ее доля составляет приблизительно 80% среди всех других причин повышения артериального давления (АД). При СД 2-го типа, напротив, в 70–80% случаев выявляется эссенциальная гипертония, которая предшествует развитию самого СД, и только у 30% больных АГ развивается вследствие поражения почек.

Механизмы развития АГ при СД 1-го и 2-го типа различаются.

ДН – понятие собирательное, объединяющее различные морфологические варианты поражения почек при СД 1-го типа, в т. ч. артериосклероз почечной артерии,

инфекцию мочевых путей, пиелонефрит, папиллярный некроз, атеросклеротический нефроангиосклероз и др. Биологически активным веществом, которому отводится ключевая роль в прогрессировании как почечной недостаточности (ПН), так и АГ при СД 1-го типа, является ангиотензин II (АТ II). Установлено, что локально почечная концентрация АТ II в тысячи раз превышает его содержание в плазме [1].

При СД 2-го типа развитие АГ в 50–70% случаев предшествует нарушению углеводного обмена. Эти больные долгое время наблюдаются с диагнозом «эссенциальная гипертония», или «гипертоническая болезнь». Как правило, они имеют избыточную массу тела, нарушения липидного обмена, позже у них появляются признаки нарушенной толерантности к углеводам (гипергликемия в ответ на нагрузку глюкозой), которые затем у 40% больных преобразуются в развернутую картину СД 2-го типа. В 1988 г. G. Reaven предположил, что в основе развития всех перечисленных нарушений (АГ, дислипидемии, ожирения, нарушенной толерантности к углеводам) лежит единый патогенетический механизм – нечувствительность периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия) к действию инсулина (т. н. инсулинорезистентность). Этот симптомокомплекс получил название «синдром инсулинорезистентности», «метаболический синдром», или «синдром X». Инсулино-

резистентность приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии, которая долгое время может поддерживать нормальный углеводный обмен. Гиперинсулинемия в свою очередь запускает целый каскад патологических механизмов, ведущих к развитию АГ, дислипидемии и ожирения. АГ при СД 2-го типа является частью общего симптомокомплекса, в основе которого лежит инсулинорезистентность.

СД и артериальная гипертензия – две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга, сосуды сетчатки

Таким образом, как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа основную роль в развитии АГ, сердечно-сосудистых осложнений, ПН и прогрессировании атеросклероза играет высокая активность ренин-ангиотензиновой системы и ее конечного продукта – АТ II.

Выбор антигипертензивной терапии (АГТ) у больных СД непросто, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий, и прежде всего его воздействие на углеводный и липидный обмен. Кроме того, при выборе оптимального антигипертензивного препарата (АГП) у больного СД всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Поэтому АГП, используемые в практике для лечения больных СД, должны отвечать повышенным требованиям:

- а) обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов;
- б) не нарушать углеводный и липидный обмен;
- в) обладать кардиопротективным и нефропротективным действием;
- г) не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений СД.

Фармакотерапию обязательно сочетают с немедикаментозным лечением АГ, включающим снижение избыточной массы тела, рациональное питание, ограничение потребления поваренной соли и алкоголя, борьбу с курением, малоактивным образом жизни и стрессом [2]. Это позволяет повысить чувствительность больных к действию АГП, уменьшает выраженность побочных эффектов медикаментов, благоприятно влияет на регуляцию углеводного обмена и улучшает качество жизни. Комплексное лечение АГ у больных СД эффективно лишь в том случае, когда наряду с АГТ проводится терапия, направленная на достижение компенсации СД.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества по изучению АГ (МОАГ) в качестве препаратов первого ряда, предназначенных для лечения АГ, рекомендуют использовать диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),

антагонисты рецепторов АТ II и α-адреноблокаторы. В качестве вспомогательных средств рекомендованы препараты центрального действия, в частности агонисты имидазолиновых рецепторов [2].

В настоящее время иАПФ сохраняют лидирующие позиции в качестве средств лечения АГ при СД. Эффективность использования иАПФ у больных СД в сочетании с АГ доказана в исследованиях HOPE и MICRO-HOPE, ABCD, FACET, UKPDS, ADVANCE [3–5].

При отсутствии противопоказаний иАПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов должны назначаться всем пациентам, у которых АГ развивается на фоне СД. Эти препараты более эффективно, чем все остальные антигипертензивные средства, уменьшают выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (на 40%). Только они при проведении многоцентровых исследований доказали свою способность в 5–6 раз замедлять темпы снижения скорости клубочковой фильтрации и предотвращать развитие хронической ПН у пациентов с ДН. Кроме того, иАПФ и антагонисты рецепторов АТ II эффективно предотвращают развитие инсульта и острого инфаркта миокарда (ИМ) при АГ, предупреждают развитие артериолонекроза и артериологиалиноза, превосходят другие препараты по способности снижать выраженность гипертрофии миокарда, являются средством выбора для лечения сопутствующей недостаточности кровообращения. В многоцентровых исследованиях иАПФ уменьшали выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий, снижали смертность при остром ИМ среди больных с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Большая резистентность к снижению повышенного АД у больных СД, возможно, объясняется более часто встречающимися органами поражениями (особенно почек) у этой категории больных.

Правильно подобранная АГТ в этой ситуации, например сопровождающаяся устранением или уменьшением протеинурии, позволяет предупредить или в значительной степени замедлить повреждение почек и развитие хронической ПН.

Биологически активным веществом, которому отводится ключевая роль в прогрессировании как почечной недостаточности, так и АГ при СД 1-го типа, является ангиотензин II. Установлено, что локально почечная концентрация АТ II в тысячи раз превышает его содержание в плазме

В рандомизированных исследованиях ABCD и FACET доказана эффективность использования эналаприла и фозиноприла у больных с СД и АГ в достижении целевого АД и снижении частоты фатального и нефатального ИМ, а также показано их преимущество перед антагонистами кальция. Ингибиторы АПФ отличаются по типу связывания с ферментом АПФ, степени липофильности, длительности действия, путям элиминации или экскреции.

Фозиноприл, как и большинство других иАПФ, относится к пролекарствам. В процессе всасывания в тонком кишечнике и печени происходит его превращение в активный метаболит – фозиноприлат. Препарат обладает высоким индексом липофильности, что обеспечивает блокаду АПФ не только в циркулирующей крови, но и в тканях. По уровню гипотензивного эффекта фозиноприл не уступает другим иАПФ, тиазидным диуретикам и антагонистам кальция. Препарат оказывает протективное влияние в отношении органов-мишеней у больных АГ, обладает антиатеросклеротическим действием, обеспечивает профилактику развития сердечной недостаточности (СН) после перенесенного ИМ. Преимуществом фозиноприла перед другими иАПФ является двойной путь элиминации, что обеспечивает возможность его применения у пациентов с нарушением функции почек [6].

В открытом исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) фозиноприл был назначен 757 больным с диастолической (ДАД 95–110 мм рт. ст.) или изолированной систолической (САД 160–219 мм рт. ст.) АГ в дозе 20 мг/сут. Общая продолжительность лечения составила 12 нед. У 70% больных нормализации уровня АД удалось достичь при монотерапии, у 30% потребовалось дополнительное назначение диуретика (12,5 мг/сут хлорталидона). Как моно-, так и комбинированная терапия хорошо переносилась больными, в т. ч. пожилыми и пациентами со сниженной функцией почек [7].

В 1988 г. G. Reaven предположил, что в основе развития всех перечисленных нарушений (АГ, дислипидемии, ожирения, нарушенной толерантности к углеводам) лежит единый патогенетический механизм – нечувствительность периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия) к действию инсулина (т. н. инсулинорезистентность).

В России гипотензивная эффективность и безопасность фозиноприла (Моноприл) были подтверждены в открытом многоцентровом постмаркетинговом исследовании ФЛАГ [8]. В рамках этого проекта лечение фозиноприлом получили 2 829 больных АГ I и II степени. Протокол исследования предполагал титрование дозы от 10 до 20 мг/сут и при необходимости добавление диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ). При адекватном наблюдении и лечении в амбулаторных условиях у большинства (62,1%) больных АГ с I–III степенью повышения АД (мягкая, умеренная и тяжелая форма АГ) может быть достигнута нормализация АД в соответствии с критериями ВОЗ/МОАГ (1999). Фозиноприл в виде монотерапии, а также в сочетании с ГХТ позволяет эффективно контролировать АД у 88,8% таких больных (в среднем АД снизилось с 162,8/98,7 до 134,2/82,5 мм рт. ст.). Данный режим терапии отличался хорошей переносимостью и высокой безопасностью (побочные явления у 8,3% больных с отменой препаратов в 5,2% случа-

ев). Результаты программы ФЛАГ позволяют рекомендовать данную схему лечения многим больным с АГ.

Фозиноприл оказался эффективным и при наличии факторов высокого риска. Для оценки влияния препарата на степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) 55 больных СД 2-го типа и АГ II степени были рандомизированы в группы, получавшие фозиноприл или плацебо. По завершении 6-месячного лечения в группе фозиноприла отмечалось уменьшение степени ГЛЖ в среднем на 6,5%, в то время как в группе плацебо индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) увеличился в среднем на 8,6%. Кроме того, оказалось, что фозиноприл улучшал диастолическую функцию ЛЖ [9].

Фозиноприл способен улучшать диастолическую функцию миокарда и у больных АГ без ГЛЖ. Это было показано в исследовании у больных, 38 из которых получали фозиноприл в дозе 20 мг/сут, а 28 – комбинацию ГХТ и гидралазина. Снижение АД было одинаковым, а по влиянию на диастолическую функцию ЛЖ фозиноприл превосходил комбинированную терапию [10].

Влияние фозиноприла и амлодипина на уровень МАУ и АД изучалось у 24 больных СД 2-го типа с сохранной функцией почек и ДАД 90–114 мм рт. ст., не получавших ранее гипотензивной терапии. МАУ при включении в исследование наблюдалась у половины пациентов. В конце исследования нормализации АД удалось достичь у 96% (23) больных. При этом фозиноприл снизил уровень МАУ у всех больных, получавших препарат, а амлодипин – только у половины [11].

Сравнение эффективности амлодипина (5–15 мг/сут), фозиноприла (10–30 мг/сут) и их комбинации было проведено в рандомизированном исследовании у 453 больных АГ и СД 2-го типа с ДН, проявлявшейся МАУ. Лечение продолжалось 48 месяцев. Фозиноприл превзошел амлодипин по влиянию на МАУ при сравнимом влиянии на уровень АД. Наиболее же эффективной оказалась комбинированная терапия [12].

В исследовании FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial), продолжавшееся 3,5 года, были включены 380 больных АГ (САД > 140 мм рт. ст., ДАД > 90 мм рт. ст.) и СД 2-го типа. Больные рандомизировались в группы терапии фозиноприлом (20 мг/сут) или амлодипином (10 мг/сут). Снижение САД было несколько большим в группе амлодипина (-19 против -13 мм рт. ст.), снижение ДАД не имело достоверных отличий. В обеих группах наблюдалось уменьшение выраженности МАУ. Риск общей смертности достоверно не различался, в то же время риск инсульта, ИМ и сосудистых вмешательств оказался ниже в группе фозиноприла [13].

У больных СД 1-го типа с нормальным АД фозиноприл в малой дозе (10 мг/сут) задерживал прогрессирование и вызывал обратное развитие нефропатии. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применение препарата уже к 3-му мес. лечения приводило к уменьшению степени протеинурии в 2 раза. При этом уровень экскреции альбуминов с мочой достоверно коррелировал с величиной ДАД и степенью снижения САД [14].

В рамках открытого многоцентрового исследования ESPIRAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) сравнивали влияние фозиноприла и нифедипина ГИТС на АД, функцию почек и риск неблагоприятных исходов у больных с прогрессирующей ПН. В исследование включались пациенты с уровнем креатинина крови 1,5–4,0 мг/дл, у которых отмечалось его нарастание на 25% за предыдущие 2 года. Фозиноприл (10–30 мг/сут) был назначен 127, нифедипин ГИТС (30–60 мг/сут) – 112 больным. Выявлено, что фозиноприл более отчетливо снижает АД (на 4–6 мм рт. ст.), чем нифедипин ГИТС. Кроме того, через 3 года от начала лечения степень протеинурии уменьшилась на 57% в группе фозиноприла и, напротив, возросла на 7% в группе нифедипина ГИТС. Риск удвоения уровня креатинина и потребности в проведении диализа в группе фозиноприла оказался достоверно ниже [15].

Целью исследования PREVEND IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) были оценка влияния фозиноприла и правастатина на уровень экскреции альбуминов и риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с МАУ. Оно выполнялось в рамках когортного исследования PREVEND, проводившегося в Нидерландах. Из 8 592 больных, участвовавших в исследовании, были отобраны пациенты, имевшие экскрецию альбуминов с мочой 15–300 мг/сут, АД ниже 160/100 мм рт. ст. без гипотензивной терапии и уровень общего ХС менее 8,0 ммоль/л при отсутствии ИБС и гиполипидемической терапии в анамнезе. Больные рандомизировались в группы лечения фозиноприлом (20 мг/сут), правастатином (40 мг/сут) или плацебо. Всего за период исследования терапию получили 864 пациента. В качестве первичной конечной точки рассматривались все случаи сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Средний срок наблюдения составил 46 месяцев, возникновение сердечно-сосудистых событий было отмечено за это время у 45 больных. В группе, получавшей фозиноприл, отмечалось значимое по сравнению с плацебо снижение уровня МАУ. Наблюдалась тенденция к меньшему риску развития сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов 0,60; $p = 0,098$). В этой же группе было зафиксировано достоверно меньше инсультов по сравнению с группой плацебо (1 и 10 соответственно); по частоте других сердечно-сосудистых исходов различий не было. Правастатин существенно не влиял ни на уровень МАУ, ни на риск сердечно-сосудистых осложнений [16].

При выборе оптимального антигипертензивного препарата у больного СД всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения

Одним из типичных побочных эффектов, свойственных иАПФ, является сухой кашель, появление которого обусловлено нарушением деградации брадикинина в условиях блокады АПФ.

Как оказалось, при лечении фозиноприлом сухой кашель развивается реже, чем при лечении другими иАПФ. В рандомизированном исследовании у 179 больных сравнивалась вероятность появления сухого кашля на фоне применения фозиноприла (10 мг/сут) и эналаприла (5 мг/сут). Степень снижения АД была одинаковой. В группе лиц, получавших фозиноприл, сухой кашель развился у 10 (12%), а в группе эналаприла – у 25 (27%) больных ($p = 0,01$) [17].

Фармакотерапию обязательно сочетают с немедикаментозным лечением АГ, включающим снижение избыточной массы тела, рациональное питание, ограничение потребления поваренной соли и алкоголя, борьбу с курением, малоподвижным образом жизни и стрессом

Таким образом, фозиноприл является препаратом с доказанной гипотензивной эффективностью и протективными свойствами в отношении поражений органов-мишеней, в особенности нефропатии. Фозиноприл обладает антиатеросклеротическим потенциалом. Показана достаточно высокая клиническая эффективность препарата при СН, причем он может являться средством профилактики развития СН после ИМ. Фозиноприл создает предпосылки для более широкого использования препарата, особенно у пациентов с СД, ПН, у которых фозиноприл является наиболее безопасным из всех иАПФ.

Применение антагонистов кальция (дилтиазем) у больных с сочетанием СД 2-го типа и АГ также считается вполне оправданным, хотя по нефропротекторному действию эти препараты уступают иАПФ или антагонистам рецепторов АТ II [18]. Многоцентровые исследования FACET и STOP Hypertension-2 свидетельствуют, что у больных СД 2-го типа с АГ антагонисты кальция несколько уступают иАПФ с точки зрения предотвращения инсульта и острого ИМ. В то же время несомненными достоинствами антагонистов кальция являются способность предупреждать приступы вариантной (вазоспастической) стенокардии и высокая эффективность у пожилых пациентов, включая способность вдвое снижать риск развития деменции при наличии нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.

За последние годы изменилось отношение к использованию β -адреноблокаторов и диуретиков при СД 2-го типа. В первую очередь необходимо отметить, что современные высокоселективные пролонгированные β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол, атенолол и др.), диуретик индапамид и малые дозы ГХТ не влияют на показатели липидного и углеводного обмена, не изменяя, в частности, уровень гликированного гемоглобина и содержание глюкозы в венозной крови [19]. Поэтому применение указанных препаратов при СД может считаться вполне безопасным. Кроме того, результаты многоцентрового исследования SHER свидетельствуют, что у пациентов с СД 2-го типа и АГ диурети-

ки и β -адреноблокаторы предупреждали развитие инсульта и острого ИМ даже более эффективно, чем у больных с АГ без СД. Наконец, при проведении многоцентровых исследований (UKPDS 39, STOP Hypertension-2, IPPSH, CAPPP) установлено, что у больных с СД и АГ современные кардиоселективные β -адреноблокаторы снижают риск инсульта, острого ИМ и сердечно-сосудистой смерти не менее эффективно, чем иАПФ. В совокупности все эти данные позволяют говорить о целесообразности применения кардиоселективных β -адреноблокаторов и диуретиков для лечения АГ при СД 2-го типа.

При отсутствии противопоказаний иАПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов должны назначаться всем пациентам, у которых АГ развивается на фоне СД

Только β -адреноблокаторы и иАПФ предотвращают развитие повторного ИМ при АГ. Наряду с антагонистами кальция, β -адреноблокаторы урежают приступы стенокардии; подобно верапамилу и дилтиазему, они оказывают благоприятный эффект при наджелудочковых аритмиях. Ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы и диуретики являются препаратами выбора для лечения сопутствующей недостаточности кровообращения [19].

К важным достоинствам диуретиков относится их способность потенцировать гипотензивный эффект большинства известных АГП, уменьшать чувствительность сосудистой стенки к действию вазопрессорных гормонов, а также высокая эффективность у пожилых пациентов.

Из диуретиков предпочтение следует отдавать индапамиду, назначаемому в средней суточной дозе. Если пациент по каким-либо причинам не может использовать индапамид, вместо него можно использовать малые дозы ГХТ – от 6,25 до 12,5 мг/сут [20]. При СД нецелесообразно применять триамтерен и амилорид, поскольку эти калийсберегающие диуретики обладают нефротоксическими свойствами.

Поражение нервной системы занимает ведущее место и в клинической картине СД. СД как хроническое заболевание влияет на качество жизни больных. При этом главным фактором, определяющим качество жизни пациента, является степень поражения нервной системы (развитие диабетической нейропатии). Диабетическая нейропатия – комплекс патологических изменений со стороны разных отделов и структур нервной системы, развивающийся в результате метаболических нарушений, характерных для больных СД. Она развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков как в периферической, так и центральной нервной системе. Лечение диабетической нейропатии предусматривает воздействие, направленное на основное заболевание (сахароснижающие препараты) и нормализацию метаболических процессов (антиоксиданты). Однако при лечении ДПН важное

место также занимает активация невральная регенерации (реиннервация) и лечение болевого синдрома. При этом большая роль в лечении отводится нейротропным витаминам группы В, которые обладают полимодальным действием.

Так, тиамин активирует углеводный обмен, улучшает проведение нервного импульса, обладает антиоксидантным действием. Пиридоксин активирует белковый обмен, участвует в биосинтезе нейромедиаторов, обеспечивает процессы торможения в центральной нервной системе. Цианокобаламин необходим для синтеза миелина, снижает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы.

В настоящее время в качестве комбинированного препарата, содержащего витамины группы В, широко применяют Нейромультивит®.

Водорастворимые нейротропные витамины группы В необходимы для нормального углеводного аминокислотного и белкового обмена. Нейротропные витамины В – тиамин, пиридоксин и цианокобаламин – решающим образом влияют на нервную систему (обмен веществ в нервных клетках, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения), что особенно важно при развитии в ней патологического процесса (невриты, полинейропатии, миалгии, радикулярные синдромы и др.).

Тиамин (витамин В₁). Подтверждением обоснованности применения тиамина послужили данные о резком 75%-ном снижении его концентрации в плазме больных СД 1-го типа, СД 2-го типа вследствие 3–4-кратного увеличения его мочевой элиминации [21].

Пиридоксин (витамин В₆). Витамин В₆ включает группу из трех родственных соединений: пиридоксаль, пиридоксин и пиридоксамин – и их соответствующих фосфорилированных форм. Активная форма этого витамина – пиридоксаль-5-фосфат – аминотрансферазы также выступает в качестве коэнзима для фосфорилирования глюкозы посредством утилизации гликогена в печени и мышцах, таким образом, активно участвуя в метаболизме глюкозы [22].

Воздействуя на основные точки функционирования неврональных структур организма, комбинация В₁, В₆ и В₁₂ (Нейромультивит®) способна противостоять множественному поражающему воздействию гипергликемии

Кобаламин (витамин В₁₂) является коферментом в метаболизме одноуглеродных групп, участвует в синтезе метионина, пиримидиновых и пуриновых оснований. Его дефицит из-за повреждения ДНК или нарушенной репарации может принимать участие в инициации процессов канцерогенеза и сосудистых заболеваний. При стойком недостатке В₁₂, как было показано исследователями, развивается гипергомоцистеинемия (ассоциированная с дефицитом фолиевой кислоты), становящаяся фактором риска АГ и атеросклероза [23].

Как было показано ранее, важнейшим фактором, обуславливающим развитие осложнений СД, становится окислительный стресс. Дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты у пациентов находится во взаимосвязи с процессами перекисного окисления липидов, а также повышенными уровнями гомоцистеина [22]. Таким образом, дефицит витамина В₁₂ следует считать фактором риска развития осложнений СД. На сегодняшний день целый ряд научных работ показал, что именно гипергомоцистеинемия, наблюдающаяся при СД, жестко ассоциирована не только с развитием ДН, но и поражением почек при СД [24].

Именно комбинированная терапия описанными препаратами витаминов приносит наиболее хорошие терапевтические результаты. Воздействуя на основные точки функционирования нейронных структур организма, комбинация В₁, В₆ и В₁₂ (Нейромультивит®) способна противостоять множественному поражающему воздействию гипергликемии [25].

Таким образом, эффективная терапия осложнений СД предполагает применение иАПФ (Моноприл) и комбинированных препаратов витаминов группы В (Нейромультивит®).



ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Л.В. Особенности тактики лечения больных ожирением и артериальной гипертензией. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. Под ред. И.И. Дедова. М., 2000. С. 19-23. / Savelieva L.V. The specific treatment approach for patients with obesity and hypertension. Obesity. Metabolic syndrome. Diabetes mellitus type 2. Ed. by I.I. Dedov. M., 2000. P. 19-23.
2. WHO-ISH Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organisation – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 1999, 17: 151-83.
3. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, 355: 253-9.
4. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21: 597-603.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*, 1998, 317: 703–713.
6. Беленков Ю.Н., Мареев Ю.В. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность, 2002, 1: 7-11. / Belenkov Y.N., Mareyev V.Y. Cardiovascular continuum. *Serdechnaya Nedostatochnost*, 2002, 1: 7-11.
7. Vetter W. Treatment of senile hypertension: the Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *Am J Hypertens*, 1997, 10(10 Pt 2): 255S-261S.
8. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАП): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. ПМЖ, 2001, 10: 3-7. / Karpov YA. Fosinopril in the treatment of hypertension (FLAG): Russian program for the evaluation of practical achievability of target blood pressure levels. *RMZ*, 2001, 10: 3-7.
9. Holdaway IM, Gamble GD, Sanders GA et al. Effect of fosinopril on cardiac and metabolic parameters in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1994, 17(12): 1476-9.
10. Chang NC, Shih CM, Bi WF et al. Fosinopril improves left ventricular diastolic function in young mildly hypertensive patients without hypertrophy. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(2): 141-7.
11. Alli C, Lombardo M, Zanni D et al. Albuminuria and transferrinuria in essential hypertension. Effects of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*, 1996, 9(11): 1068-76.
12. Fogari R, Preti P, Zoppi A. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*, 2002, 15(12): 1042-9.
13. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*, 1998, 21(4): 597-603.
14. Carella MJ, Gossain VY, Jones J. The effects of a low-dose regimen of fosinopril on elevated urinary albumin excretion in normotensive type 1 diabetic patients. *J Med*, 1999, 30(5-6): 305-20.
15. Marin R, Ruilope LM, Aljama P, et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*, 2001;19(10):1871–6.
16. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*, 2004;110(18):2809–16.
17. Chang NC, Shih CM, Bi WF et al. Fosinopril improves left ventricular diastolic function in young mildly hypertensive patients without hypertrophy. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(2): 141-7.
18. Shigihara T, Sato A, Hayashi K, Saruta T. Effect of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker on urinary albumin excretion in hypertensive microalbuminuric patients with type II diabetes. *Hypert Res*, 2000, 23: 219-26.
19. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypert*, 1999, 13: 569-92.
20. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2000, 342: 905-12.
21. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al AH et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*, 2007; 50: 2164–70.
22. Hellmann H, Mooney S. Review Vitamin B6: a molecule for human health? *Molecules*, 2010; 15 (1): 442–59.
23. O'Leary F, Samman S. Review Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*, 2010, 2(3): 299-316.
24. Molina M, Gonzalez R, Folgado J et al. Correlation between plasma concentrations of homocysteine and diabetic polyneuropathy evaluated with the Semmes-Weinstein monofilament test in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*, 2013, 141(9): 382-6.
25. Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Возможности использования Нейромультивита в комплексной терапии полинейропатии у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2001, 2(7): 33–35. / Tokmakova A.Y., Antsiferov M.B. Prospects for the use of Neuromultivit in the treatment of neuropathy in diabetic patients. *Sakharniy Diabet*, 2001, 2(7): 33-35.

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Боль в нижней части спины является одной из наиболее частых жалоб, приводящих пациента к врачу. Рассматриваются основные причины, принципы диагностики и лечения пациентов с острыми и хроническими неспецифическими болями в нижней части спины с точки зрения доказательной медицины. Отмечается высокая эффективность использования нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов, а при хронической боли антидепрессантов, лечебной физкультуры, когнитивно-поведенческой терапии в качестве составляющих мультидисциплинарного лечения. Представлен собственный опыт лечения пациентов с хронической болью в спине с использованием когнитивно-поведенческой терапии.

Ключевые слова: неспецифическая боль в нижней части спины, люмбагия, нестероидные противовоспалительные препараты, когнитивно-поведенческая терапия.

E.Y. KALIMEEVA, V.A. PARFYONOV, MD, Prof.
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
OPTIMIZING MANAGEMENT OF PATIENTS WITH LOW BACK PAIN

Low back pain is one of the most common complaints of people seeking medical aid. Evidence-based approach to main causes, principles of diagnosis and treatment of patients with acute and chronic nonspecific low back pain is described. The article demonstrates high efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants and for chronic pain - antidepressants, as well as physical therapy and cognitive-behavioral therapy as components of multidisciplinary treatment. The authors share own experience in treating patients with chronic back pain using cognitive-behavioral therapy.

Keywords: non-specific low back pain, lumbodynia, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cognitive-behavioral therapy.

ДИАГНОЗ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Боль в нижней части спины (БНЧС) (люмбагия, пояснично-крестцовая боль) обозначает боль, которая локализуется между уровнем нижних ребер и уровнем ягодичных складок. Она занимает одно из ведущих мест среди причин обращения к врачу и нетрудоспособности у лиц различного возраста [1, 2]. По продолжительности выделяют острую (до 6 нед.), подострую (6–12 нед.) и хроническую (более 12 нед.) БНЧС. Выделяют три причины БНЧС: специфические причины (опухоли, переломы позвоночника, заболевания органов малого таза и др.), радикулопатию и неспецифическую боль. Последняя причина составляет 85% случаев острой БНЧС, ее формирование вызвано патологией мышечно-суставно-связочно-го аппарата.

Диагностика неспецифической БНЧС (НБНЧС) включает в себя обследование, направленное на исключение специфических причин боли в спине (наличие симптомов «опасности») и радикулопатии. В большинстве случаев острой НБНЧС, когда имеется типичная клиническая картина, и нет симптомов «опасности», не требуется дополнительных методов обследования [3]. Не следует всем больным проводить рентгенографию или магнитно-резонансную томографию поясничного отдела позвоночника. При хронической НБНЧС большое значение имеет также оценка психосоциальных факторов. При подозрении на специфическую природу проводят дополнительные (инструментальные и лабораторные) обследования, такие

как рентгенография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, стимуляционная электронейромиография и др. При исключении специфических причин и отсутствии признаков радикулопатии болевой синдром в нижней части спины расценивается как НБНЧС [2, 4, 5].

ЛЕЧЕНИЕ НБНЧС

Терапия НБНЧС должна быть направлена на уменьшение интенсивности болевого синдрома, скорейшее возвращение пациента к активному образу жизни, предупреждение повторных обострений и на улучшение качества жизни пациента.

В Западной Европе и США пациент с острой БНЧС чаще всего консультируется и получает лечение у врача общей практики. В тех случаях, когда лечение неэффективно и боль принимает хронический характер, пациент направляется в специализированный центр, в котором получает терапию согласно т. н. мультидисциплинарному подходу, который возможен в виде амбулаторной и стационарной помощи и задействует работу врачей нескольких специализаций: невролога, психолога, физиотерапевта.

Основные направления лечения острой НБНЧС [3]:

- информирование о доброкачественном характере заболевания и благоприятном прогнозе,
- оптимизация физической активности (избегания избыточных нагрузок и постельного режима),
- применение парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),

- применение миорелаксантов,
- постепенное возвращение к активному образу жизни при ослаблении боли.

Основные направления лечения хронической НБНЧС [6]:

- лечебная гимнастика,
- когнитивно-поведенческая терапия (КПТ),
- применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),
- применение миорелаксантов,
- назначение антидепрессантов (у части пациентов).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

При назначении лекарственной терапии необходимо учитывать не только вероятные положительные результаты применения препаратов, но и спектр возможных побочных явлений.

НПВП (диклофенак, ацеклофенак, кетопрофен, кетороллак, мелоксикам, напроксен, коксибы и др.) – одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств для лечения пациентов с острой и обострением хронической НБНЧС. Их эффективность у таких пациентов считается доказанной (уровень доказательности А). Действие этих препаратов направлено на периферические механизмы формирования боли. Известно, что механизм действия НПВП основан на подавлении активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который участвует в метаболизме арахидоновой кислоты. Существуют как минимум две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), при этом ЦОГ-2 образуется только в воспалительном очаге, не присутствуя в норме. Противовоспалительный эффект НПВП в первую очередь связан с ингибированием именно ЦОГ-2. Развитие побочных эффектов лечения связано преимущественно с ингибированием физиологической изоформы ЦОГ-1. Наиболее частыми отрицательными эффектами НПВП являются желудочно-кишечные осложнения (раздражение, язвы и кровотечения) [7]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 несколько реже вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [8–10].

Другой серьезной группой побочных эффектов НПВП являются сердечно-сосудистые осложнения. Все селективные и неселективные НПВП ингибируют биосинтез простагландинов [11]. Было сделано предположение, что селективное подавление ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландина (сосудорасширяющего фактора и ингибитора агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов) без сопутствующего ингибирования ЦОГ-1-зависимого синтеза тромбоспандина (сосудосуживающий фактор и промотор агрегации тромбоцитов и пролиферации сосудов) может увеличить риск сердечно-сосудистых побочных эффектов вследствие тромбоэмболии или повышения артериального давления у пациентов, предрасположенных к таким событиям [11, 12]. Риск сердечно-сосудистых осложнений несколько выше у селективных ингибиторов ЦОГ-2, чем у остальных НПВП.

В связи с возможностью развития нежелательных реакций НПВП должны назначаться на короткий срок, максимальная продолжительность приема НПВП не должна превышать 3 мес. [6].

Миорелаксанты эффективны при острой и хронической НБНЧС. Повышение возбудимости ноцицепторов вызывает рефлекторную активацию мотонейронов передних рогов в соответствующих сегментах спинного мозга и тоническое сокращение мышц. Развившееся мышечное напряжение способствует поддержанию и возможному усилению боли. Образуется порочный круг «боль ↔ мышечный спазм». Воздействуя на мышечный спазм, миорелаксанты помогают прервать поток болевой афферентации, разорвать этот порочный круг, приводящий к функциональной, а затем и структурной перестройке соматосенсорных систем и хронизации боли. При хронизации болевого синдрома появляются участки болезненных мышечных уплотнений, что, в свою очередь, усиливает афферентную болевую импульсацию в задние рога спинного мозга, а затем и в вышележащие отделы ЦНС. Поэтому использование миорелаксантов при острой и хронической боли в спине является патогенетически оправданным [16]. При БНЧС наиболее часто применяются тизанидин и толперизон. Оба препарата обладают умеренным центральным анальгезирующим действием.

Тизанидин – миорелаксант центрального действия, агонист альфа-2 адренергических рецепторов [17]. Препарат снижает мышечный тонус вследствие подавления полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга, что может быть вызвано угнетением высвобождения возбуждающих аминокислот и активацией глицина, снижающего возбудимость интернейронов спинного мозга. Среди побочных эффектов тизанидина можно отметить снижение артериального давления, ощущение головокружения, сонливость, что ограничивает его применение в терапевтической дозе (6–12 мг/сут) у пациентов, сохраняющих активный образ жизни (работа в офисе, вождение автомобиля).

Диагностика неспецифической БНЧС (НБНЧС) включает в себя обследование, направленное на исключение специфических причин боли в спине (наличие симптомов «опасности») и радикулопатии

Толперизон снижает активирующее влияние ретикулярной формации на сегментарный аппарат спинного мозга, а также действует на интернейроны, выполняющие тормозящую функцию на спинальном уровне. Снижается активность гамма- и альфа-мотонейронов, уменьшается импульсация к скелетным мышцам, а следовательно, и обратная афферентация по быстропроводящим волокнам к задним рогам спинного мозга. Средняя терапевтическая доза обычно составляет 300–450 мг/сут [16, 18]. У толперизона седативный эффект выражен слабее, чем у тизанидина, что может иметь значение при назначении препарата пациентам, продолжающим активную умственную деятельность [6, 19].

Антидепрессанты используются при хронической НБНЧС (более 3 мес.). Наиболее хорошо изучены трициклические антидепрессанты (ТЦА) с норадренергическим

или норадренергическим и серотонинергическим механизмами действия. Эти препараты блокируют обратный захват нейромедиаторов: норадреналина и серотонина и вследствие этого модулируют болевые ощущения. Эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), имеющих более благоприятный спектр побочных реакций при лечении депрессии, в отношении болевого синдрома не доказана в отличие от ТЦА [6]. Анальгетический эффект антидепрессантов не зависит от наличия или отсутствия сопутствующей депрессии [2]. Среди побочных эффектов встречаются сонливость, сухость во рту, головокружение и запоры. Противопоказаниями для применения антидепрессантов являются патология почек, глаукома, беременность, хроническая обструктивная болезнь легких и сердечная недостаточность. У пожилых пациентов с ХНБНЧС риск побочных эффектов ТЦА и тетрациклических антидепрессантов выше, поэтому их применение может быть ограничено [6, 20].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Лечебная гимнастика (ЛГ) имеет первоочередное значение при лечении хронической НБНЧС, в это время она не рекомендуется при острой НБНЧС [6]. Цель ЛГ – уменьшение интенсивности хронического болевого синдрома, количества дней нетрудоспособности, улучшение функционального состояния. Релаксационные методики направлены на уменьшение мышечного напряжения, а также улучшение функционального состояния суставно-связочного аппарата.

ЛГ представляет собой комплекс повторных динамических и/или статических упражнений с возможным добавлением дополнительной нагрузки, предназначенных для лечения боли в нижней части спины. При проведении множества различных исследований, изучавших эффективность различных комплексов упражнений в отношении болей в нижней части спины, во многих из них отмечаются значительные преимущества этого вида терапии по сравнению с физиотерапевтическим лечением, мануальной терапией, имитацией ЛГ (уровень доказательности А, В). Доказана эффективность как индивидуальных, так и групповых (что является экономически более удобным) занятий, как специализированных комплексов, так и неспецифических программ. Наилучшие результаты при этом достигаются при сочетании лечебной гимнастики с когнитивно-поведенческой терапией в рамках мультидисциплинарного подхода (будет рассмотрено ниже).

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

При хронической НБНЧС большое значение имеют психологические факторы, боль выходит за рамки «просто физической боли» и оказывает негативное влияние на различные сферы жизни человека (семью, работу) [21, 22].

Пациенты могут иметь неправильные (зачастую пессимистичные) представления о причинах, механизмах и

прогнозе своего болевого синдрома. Одним из источников формирования неправильных представлений является неправильная интерпретация результатов нейровизуализации (рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) у пациентов с НБНЧС. При проведенных исследованиях выявляются грыжи межпозвоночных дисков, которые в большей части случаев не имеют клинического значения, т. е. являются «случайными находками». Результаты проведенных исследований могут неверно оцениваться пациентами, а иногда и врачами. Убежденность в том, что выявленные при инструментальных исследованиях изменения являются причиной боли, а также появление болей при движениях, что воспринимается как признаки опасности, заставляет пациентов значительно ограничивать свою двигательную активность. В результате уменьшения подвижности усугубляется дисфункция фасеточных и крестцово-подвздошных сочленений, может нарастать мышечно-тонический синдром, что в результате ухудшает общее состояние, способствует усилению и хронизации болевого синдрома, формированию «болевого поведения». У многих таких пациентов развиваются негативные мысли о последствиях заболевания и возможности излечения, выраженный страх инвалидизации, что также способствует ограничительному поведению и ухудшению состояния, появлению сопутствующих эмоциональных расстройств. Формируется порочный круг «боль ↔ ограничение подвижности». Задача КПТ выявить все эти «неадаптивные» мысли и с использованием аргументов и примеров объяснить истинные причины и механизмы формирования боли в спине, а также разъяснить важность сохранения физической и социальной активности и возврата к работе.

В связи с возможностью развития нежелательных реакций НПВП должны назначаться на короткий срок, максимальная продолжительность приема НПВП не должна превышать 3 мес.

При сопутствующих эмоциональных расстройствах (депрессия) КПТ может выходить на первый план в лечении. Однако важно отметить, что КПТ не является универсальным и единственным эффективным методом лечения, но при включении ее в состав мультидисциплинарного подхода значительно увеличивает эффективность лечения.

В структуру КПТ входит ограниченное количество сеансов, которые должны проводиться подготовленным специалистом. КПТ включает несколько этапов.

1. Выяснение собственных представлений пациента о причинах и механизмах боли в спине, оценка эмоционального состояния больного, связь развития или усиления симптомов со стрессовыми ситуациями, возможные рентные установки и другие возможные социальные причины. Также выяснение оснований для формирования неверных мыслей (результаты обследований, высказывания врачей, слова родственников и знакомых, информация из Интернета и др.).

2. Поэтапное разъяснение наиболее вероятных причин боли в конкретном случае (мышечно-тонический синдром, поражение суставов, связок) обязательно со ссылкой на характер жалоб, данные анамнеза, осмотра, результаты исследований. Указание на благоприятный прогноз. Крайне важно разъяснить отсутствие прямой связи между болью во время движений и повреждением тканей. При объяснении желательное использование демонстрационного материала.
3. Определение целей лечения для конкретного пациента (сохранение работы, увеличение проходимого расстояния, уменьшение интенсивности боли, улучшение качества жизни и др.).
4. Исходя из установленного диагноза и поставленных целей лечения врачами объясняется схема проводимой терапии: НПВП, антидепрессанты, миорелаксанты, особенная необходимость лечебной гимнастики, сохранение активности и скорейшего возврата к работе.
5. На завершающих этапах терапии необходимо затронуть тему возможных повторных обострений боли в спине и совместно с пациентом разработать план выхода из этих обострений (применение НПВП и миорелаксантов на короткий срок и сохранение умеренной двигательной активности).

Пациенты с острой НБНЧС в основном не требуют проведения полноценной КПТ, однако важно при первой же встрече подчеркнуть доброкачественный характер заболевания, благоприятный прогноз и дать совет по сохранению двигательной активности на умеренном уровне. Иногда пациентам требуется повторное разъяснение.

Существуют убедительные доказательства, что КПТ более эффективна, чем ее имитация или отсутствие лечения. Также доказано, что использование КПТ уменьшает количество дней нетрудоспособности по сравнению с обычной медицинской помощью (уровень доказательности А) [6, 21–24].

ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

К сожалению, в нашей стране пациенты с хронической НБНЧС сравнительно редко получают эффективное мультидисциплинарное лечение, что во многом связано с отсутствием специализированных центров, высококвалифицированных специалистов (психологов, специалистов по лечебной гимнастике, неврологов, психиатров, анестезиологов) в этой области. Вместе с тем использование даже элементов мультидисциплинарного лечения часто помогает пациентам, которые длительно страдают НБНЧС и не получают эффекта от повторных курсов амбулаторного и стационарного лечения.

В качестве примера приводим результаты лечения 85 пациентов (61 женщина и 24 мужчины) с хронической НБНЧС в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст $49,99 \pm 1,746$ лет: мужчин – $39,21 \pm 2,948$ лет, женщин – $54,23 \pm 1,89$ лет), находившихся на лечении в Клинике нервных болезней в течение двух последних лет. Большинство пациентов (62,7%) неоднократно проходили амбулатор-

ное и/или стационарное лечение без существенного эффекта. Пациентам проводилось стандартное стационарное лечение, включавшее применение НПВП, миорелаксантов, антидепрессантов, 2–3 обучающих групповых занятия ЛГ, а также 2–3 сеанса КПТ. Для оценки тяжести состояния пациентов использовались вербальная ранговая шкала (ВРШ), шкала инвалидизации Освестри (ШИО), шкала депрессии Бэка (ШДБ), шкала тревожности Спилбергера – Ханина (ШТСХ), госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД), проводилось тщательное клиническое неврологическое и невроортопедическое обследование. Выяснялись представления пациентов о своем заболевании – о причинах, прогнозе, необходимом лечении, а также осуществлялась попытка изменения неправильных и неадаптивных представлений на правильные и адаптивные.

При проведении множества различных исследований, изучавших эффективность различных комплексов упражнений в отношении болей в нижней части спины, во многих из них отмечаются значительные преимущества этого вида терапии по сравнению с физиотерапевтическим лечением, мануальной терапией, имитацией ЛГ (уровень доказательности А, В)

Результаты исходного обследования пациентов показали, что неспецифический болевой синдром у пациентов с ХНБНЧС нередко не ограничивался только поясничной локализацией, а распространялся и на другие отделы позвоночника. Только у 36,5% пациентов боль локализовалась исключительно в пояснично-крестцовой области, у остальных вовлекались грудной и/или шейный отделы позвоночника. Также у большей части пациентов (61,2%) отмечалась иррадиация боли в конечности. Пациенты в нашем исследовании были в значительной степени инвалидизированы, что подтверждается следующими данными. При анкетировании по ШИО минимальную инвалидизацию ($\leq 20\%$) имели 8,2% пациентов, умеренную (21–40%) – 40% пациентов, значительную (41–60%) – 35,3% пациентов и выраженную ($\geq 61\%$) – 16,5% пациентов. Средний балл по ШИО составил $43,8 \pm 1,896\%$ (у женщин $47,93 \pm 2,2111\%$, у мужчин $33,29 \pm 2,722\%$). Около половины больных – 49,4% оценивали свою боль на 5–7 баллов, 24,7% – на 0–4 балла и 25,9% на 8–10 баллов по ВАШ. Средняя интенсивность боли при госпитализации была равной $5,99 \pm 0,235$ балла (у женщин: $6,43 \pm 0,262$ балла, у мужчин: $4,88 \pm 0,431$ балла). По ШДБ у 27,1% пациентов отмечалась выраженная и тяжелая, по субшкале депрессии ГШТД у 17,6% – клинически выраженная депрессия. Уровень тревожности был клинически выраженным у 23,5% пациентов по субшкале тревоги ГШТД, а уровень личностной тревожности был высоким по ШТСХ у 63,5% пациентов, при этом ситуационная тревожность по той же шкале была выражена лишь у 9,4% пациентов.

Только 20% пациентов правильно представляли себе причину болей, а остальные имели неверные (38,8%) или

не полностью верные (41,2%) понятия. Значительная часть (65,9%) пациентов предполагали в качестве одной из основных причин болей в спине «грыжу или повреждение диска» и/или «защемление нерва». Около трети пациентов считали, что любая физическая нагрузка, включая работу по дому и ходьбу, будет способствовать ухудшению заболевания, увеличению размеров грыжи и защемления нерва.

В результате лечения в стационаре положительная динамика: средняя интенсивность боли снизилась на $1,38 \pm 0,151$ балла ($p < 0,001$), степень инвалидизации по ШИО снизилась в среднем на $4,58 \pm 0,53$ ($p < 0,001$). У наблюдаемых в течение 12 мес. 60 пациентов положительная динамика состояния сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Снижение интенсивности боли по ВРШ через 12 мес. составило $1,93 \pm 0,344$ балла, снижение индекса ШИО – $12,12 \pm 1,769\%$, что достоверно отличается от исходного значения (для ШИО и от значения при выписке). Уменьшение интенсивности боли на 2 и более балла по ВРШ через 12 мес. отмечено у 50,0%, а уменьшение степени инвалидизации по ШИО на 15 и более процентов от исходного отмечено через 12 мес. у 58,3% из 60 пациентов. Также достоверно снизилась доля пациентов с неправильными представлениями о прогнозе и причинах

боли в спине ($p < 0,01$) и возросла доля выполняющих физические упражнения ($p < 0,001$). Достоверные положительные изменения по психологическим шкалам отмечены только по ШДБ и ГШТД (субшкала тревоги).

В результате проведенного исследования замечено, что исходная степень инвалидизации пациентов с ХНБНЧС связана с наличием сопутствующих заболеваний крупных суставов, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, нарушений сна, иррадиации боли в ногу, депрессии. Эффект от лечения чаще отсутствовал у пациентов с ожирением, головными болями, нарушениями сна, тревогой и депрессией, а также при распространении болевого синдрома на шейный отдел и/или нижнюю конечность.

Таким образом, в настоящее время предложены эффективные методы лечения пациентов с ХНБНЧС. Большинство пациентов с хронической болью имеют неправильные представления о причинах, прогнозе и лечении заболевания, что подтверждает необходимость включения в программу терапии пациентов с хронической НБНЧС КПТ. Оптимизация ведения пациентов, основанная на использовании мультидисциплинарного подхода, позволяет помочь значительной части пациентов с хронической НБНЧС.



ЛИТЕРАТУРА

- Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, 1: 19-22. / Parfyonov V.A. Causes, diagnosis and treatment of chronic nonspecific low back pain. *Neurologia, Neyropsikhiatria i Psikhosomatika*, 2009, 1: 19-22.
- 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.
- Man Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl. 2): S.169-S.191.
- Вахнина Н.В. Хроническая пояснично-крестцовая боль: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 3: 30-34. / Vakhnina N.V. Chronic lumbosacral pain: diagnosis and treatment. *Neurologia, Neyropsikhiatria i Psikhosomatika*, 2010, 3: 30-34.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях. Болезни нервной системы под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. М.: Медицина, 2005. Т.2: 306-331. / Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Pain in the back and limbs. Nervous system diseases ed. by Yakhno N.N., Shtulman D.R. M.: Meditsina, 2005. V. 2: 306-331.
- European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl. 2): S192-S300.
- Ferrell B, Argoff C.E., Epllin J et al. Pharmacological management of persistent pain in older persons. American geriatrics society panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(8): 1331-46.
- Strand Y, Hochberg MC. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Care Res*, 2002, 47: 349-255.
- FitzGerald GA, Partono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J. Med.*, 2001, 345: 433-442.
- Simon LS, Smolen JS, Abramson SB et al. Controversies in COX-2 selective inhibition. *J. Rheumatology*, 2002, 29: 1501-1510.
- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*, 2004 May, 18(7): 790-804.
- Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf.*, 2004, 27(7): 427-56.
- Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*, 2013 Jul, 29(7): 849-59.
- Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*, 2003 May, 22(2): 127-35.
- Srijana Bhattarai, Himal Paudel Chhetri, Kadir Alam, Pabin Thapa A study on factors affecting low back pain and safety and efficacy of NSAIDs in acute low back pain in a Tertiary Care Hospital of Western Nepal. *J Clin Diagn Res*, 2013 Dec, 7(12): 2752-2758.
- Лукина Е.В., Колоколова О.В., Колоколова А.М. Болевой синдром: возможности использования миорелаксантов. *PMЖ*, 2013, 16: 852-856. / Lukina E.V., Kolokolova O.V., Kolokolova A.M. Pain syndrome: prospects for the use of muscle relaxants. *RMZ*, 2013, 16: 852-856.
- Coward DM. Tizanidine: neuropharmacology and mechanism of action. *Neurology*, 1994, 44(Suppl 9): 6-10.
- Парфенов В.А., Батышева Т.Т. Боли в спине: болезненный мышечный спазм и его лечение миорелаксантами. *Лечащий врач*, 2003, 4: 34-37. / Parfenov V.A., Batysheva T.T. Back pain: painful muscle spasm and treatment with muscle relaxants. *Lechaschiy Vrach*, 2003, 4: 34-37.
- Dulin J, Kovács L, Ramm S, Horvath F, Ebeling L, Kohnen R. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride Results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31(4): 137-42.
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых – подходы к диагностике и лечению. *Клиницист*, 2011, 3: 72-77. / Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Egorova V.A. Back pain in the elderly: approaches to diagnosis and treatment. *Klinitsist*, 2011, 3: 72-77.
- Sveinsdottir V, Eriksen HR, Reme SE. Assessing the role of cognitive behavioral therapy in the management of chronic nonspecific back pain. *J Pain Res*, 2012, 5: 371-380.
- Мелкумова К.А. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 1: 9-13. / Melkumova K.A. Cognitive-behavioral therapy in the treatment of chronic pain. *Neurologia, Neyropsikhiatria i Psikhosomatika*, 2010, 1: 9-13.
- Staal JB, Hlobil H, Twisk JW et al. Graded activity for low back pain in occupational health care: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2004, 140(2): 77-84.
- Robert J, Gatchel, Kathryn H, Rollings. Evidence informed management of chronic low back pain with cognitive behavioral therapy. *Spine J*, 2008, 8: 40-44.

ОСТРАЯ (АДАПТАЦИОННАЯ) ИНСОМНИЯ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДИЛЕММА

Инсомния, связанная с ситуационным стрессовым событием, имеет относительно благоприятный прогноз и самостоятельно разрешается по мере уменьшения эмоционального напряжения. Однако у многих людей инсомния, начавшись в ответ на стрессовое событие, приобретает хронические черты и сохраняется после разрешения стресса. Этой категории пациентов необходима терапия на ранних этапах, при возникновении первых симптомов. В работе рассматриваются предикторы и механизмы хронизации инсомнии, а также возможности препарата доксиламин в купировании нарушений сна.

Ключевые слова: адаптационная инсомния, стресс, когнитивные механизмы хронизации инсомнии, седативно-гипнотические средства, доксиламин.

O.V. VOROBIEVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
ACUTE (ADAPTATION) INSOMNIA: THERAPEUTIC DILEMMA

A situation stress – induced insomnia has a relatively favorable forecast and independently resolves as far as the emotional tension reduces. But in many persons insomnia that developed as a response to the stressful situation acquires chronic features and retains after the stress resolution. This category of patients requires therapy at an early stage, at development of first symptoms. The work considers predictors and insomnia chronization mechanisms, as well as possibilities of doxylamine in sleep disturbance arresting.

Keywords: adaptation insomnia, stress, cognitive mechanisms of insomnia chronization, sedative and hypnotic drugs, doxylamine.

Всемирная организация здравоохранения определяет бессонницу (инсомнию) как неоднократные трудности засыпания, поддержания сна, уменьшение продолжительности сна и/или нарушение качества сна, приводящие к снижению активности в дневное время. Важно отметить, что вышеописанные нарушения сна не должны быть связаны с временным ограничением сна из-за внешних событий и/или плохими условиями для сна. Бессонница подразделяется на следующие категории: (1) транзиторная, длящаяся менее 1 нед.; (2) краткосрочная, продолжительностью от 1 до 4 нед.; (3) хроническая, длительностью более 1 мес. [1]. Распространенность симптомов транзиторной и кратковременной бессонницы в общей популяции составляет приблизительно 30–50%. Хроническая бессонница, носящая первичный или вторичный характер, имеет распространенность от 9 до 15% и возникает чаще у женщин, пожилых людей и пациентов с хроническими соматическими и психическими расстройствами [2].

ОСТРАЯ (ТРАНЗИТОРНАЯ, КРАТКОСРОЧНАЯ) БЕССОННИЦА

Нарушения сна в большинстве случаев длятся не более месяца, по мнению некоторых экспертов, максимум до трех месяцев. Острая бессонница связана с двумя отдельными кластерами причин: внешние (средовые) «помехи» и ситуационные стрессовые события. Внешние средовые факторы включают чрезмерный шум или свет, перепады температур, неудобную кровать/матрас и др. Связанными со стрессом могут быть такие жизненные события, как переход на новую работу, выпол-

нение срочной работы в условиях дефицита времени, сдача экзаменов, потеря или угроза потери близких людей, финансовые затруднения и др.

Как правило, нарушения сна нивелируются, как только разрешается стрессовая ситуация или человек приспосабливается к новым условиям. Нарушения сна, связанные с внешними гигиеническими причинами, не рассматриваются как болезненное или предболезненное состояние.

Для обозначения бессонницы, инициированной стрессовым событием, принято использовать термин «адаптационная (психофизиологическая) инсомния (первичная инсомния)». Первичная бессонница начинается с длительного стресса у человека, ранее имевшего хороший (адекватный) сон. Пациент отвечает на стресс соматизированными реакциями и эмоциональным напряжением или возбуждением [3]. У лиц с изначально хорошим сном по мере стихания эмоционального напряжения нивелируются ночные проблемы.

В некоторых случаях, начавшись в ответ на стрессовое событие, инсомния приобретает хронические черты, сохраняясь после разрешения стресса, инициировавшего ее

Однако у пациентов с тенденцией к случайным нарушениям сна симптомы бессонницы становятся дополнительным стрессовым фактором, что приводит к утяжелению и хронизации этого состояния. Наиболее уязвимыми в отношении хронизации симптомов бессонницы являются лица: ■ с рецидивирующей бессонницей, которая вновь и вновь возникает в жизни человека в ответ на новые стрессовые события;

- с низким порогом стрессодоступности (биологическая и психологическая уязвимость);
- с низкой социальной поддержкой.

Таким образом, в некоторых случаях, начавшись в ответ на стрессовое событие, инсомния приобретает хронические черты, сохраняясь после разрешения стресса, инициировавшего ее.

Согласно модели Spielman, в основе хронизации инсомнии лежат три компонента: predisпозиционные, инициирующие и поддерживающие факторы [4]. Предиспозиционные факторы могут быть причиной редких, случайных, невыраженных нарушений паттерна сна, но в целом сон оценивается индивидуумом как хороший, пока не случается триггерное событие (инициирующий фактор). Нарушение гигиены сна и другие поддерживающие факторы способствуют персистенции инсомнии даже после регресса инициирующего фактора.

Ретроспективные исследования демонстрируют, что как минимум три четверти лиц с хронической первичной инсомнией могут идентифицировать инициирующий фактор, повлекший развитие у них бессонницы. Также было показано, что эти лица характеризуются избыточным ответом на стресс по сравнению с контрольной группой. Чрезвычайно широк спектр триггеров инсомнии. Это могут быть позитивные и негативные семейные события, профессиональные неурядицы, проблемы с собственным здоровьем. Помимо обыденных стрессовых событий, нарушения сна часто индуцируют стрессоры, непосредственно связанные с медицинскими факторами (табл. 1).

Когнитивные и поведенческие механизмы поддерживают инсомнию. Когнитивные механизмы включают неверное представление о потребности во сне и чрезмерное беспокойство о негативном дневном эффекте неадекватного сна. В результате пациенты часто становятся одержимыми идеей здорового сна и пытаются сделать все возможное, чтобы заснуть. Эти негативные убеждения часто приводят к разрушительному для сна поведению. Например, попытка наверстать упущенный сон за счет дневной дремоты снижает у пациентов есте-

ственный гомеостатический «позыв» ко сну в привычное время и в привычном месте. Обычно на начальном этапе сну препятствует возбуждение, связанное с размышлениями и беспокойством о предстоящем сне. Но чем больше пациент стремится ко сну, тем более возбужденным он становится и тем меньше способен заснуть. Мысли пациента бесконечно возвращаются к воспоминаниям, как он часами пытается заснуть в своей спальне.

Клиницисты должны понимать, что даже острая, представляющаяся адаптивной бессонница в определенных случаях требует лечения с целью профилактики ее хронизации и развития аффективных нарушений для улучшения качества жизни пациентов

У женщин адаптационная инсомния приобретает хронический характер в 1,5–2 раза чаще, чем у мужчин. Часто у таких женщин имеется предменструальное дисфорическое расстройство [5]. Среди неспецифических факторов, способствующих хронизации инсомнии, наиболее важными являются:

- Женский пол.
- Пожилой возраст.
- Низкий образовательный уровень.
- Отсутствие профессиональной занятости.
- Плохая финансовая обеспеченность.
- Одиночество, отсутствие семьи.

СВЯЗАННЫЕ С БЕССОННИЦЕЙ СОЦИОМЕДИЦИНСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Несмотря на нехватку сна, многие пациенты с бессонницей не жалуются на чрезмерную сонливость в дневное время. В то же время подавляющее большинство больных испытывают чувство усталости и/или общей слабости, отмечают снижение концентрации внимания. Эти симптомы могут приводить к ошибкам в профессиональной деятельности, затруднять обыденное функционирование, снижать качество жизни. Бессонница также может быть фактором риска развития депрессии и других психопатологических состояний.

Ранее было широко распространено мнение, что большинство случаев адаптационной инсомнии являются вторичными по отношению к переживаемому стрессовому событию, и проблема может быть решена путем использования эффективных стратегий противодействия стрессу. На самом деле бессонница часто сохраняется, несмотря на разрешение стрессового события, и в некоторых случаях упорная бессонница может снизить порог стрессодоступности индивидуума. Клиницисты должны понимать, что даже острая, представляющаяся адаптивной бессонница в определенных случаях требует лечения с целью профилактики ее хронизации и развития аффективных нарушений для улучшения качества жизни пациентов.

Таблица 1. Типичные стрессоры, способствующие возникновению адаптационной инсомнии

Ятрогенные стрессоры	Неятрогенные стрессоры
Острое или хроническое соматическое заболевание	Межличностные кризисы
Хирургические вмешательства	Супружеская ссора, разезд, развод
Диагностические процедуры	Трудности в профессиональной сфере, в учебе
«Новый» диагноз	Денежные затруднения
Рецидив болезни	Утрата имущества
Болезнь члена семьи	Судебные тяжбы

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ СНА/ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагностика адаптационной инсомнии требует исключения медицинских состояний, которыми можно объяснить расстройства сна, в т. ч. использования некоторых лекарств или злоупотребления психоактивными веществами.

В первую очередь врачу необходимо определить тип бессонницы, привычки пациента, относящиеся ко сну (гигиена сна). Важно знать, что для транзиторной (адаптационной) бессонницы характерны трудности засыпания и поддержания сна («чуткий» сон), в то время как ранние утренние пробуждения (утренняя бессонница) могут быть симптомом депрессии. Расстройства депрессивного спектра необходимо исключать у лиц, страдающих утренней бессонницей, но не испытывающих трудностей засыпания. Бессонница может предвещать развитие расстройств настроения, а аффективные расстройства могут самостоятельно предрасполагать к бессоннице [6]. Депрессия – многоликое заболевание, которое проявляется комплексом психических и телесных (соматических) симптомов, включая нарушение сна. Основными симптомами депрессии являются:

- печальное настроение (грусть, уныние);
- потеря чувства удовольствия от привычной деятельности; утрата интереса к жизненным событиям, которые раньше составляли «смысл жизни»;
- повышенная усталость или потеря энергичности.

При расспросе пациента следует активно выявлять симптомы нервного напряжения (*табл. 2*), которые являются маркерами психического неблагополучия и требуют специфического лечения, особенно если они наблюдались у пациента до появления бессонницы.

Таблица 2. Симптомы нервного напряжения

<ul style="list-style-type: none"> • головная боль • раздражение • ощущение внутреннего напряжения • симптомы вегетативной дисфункции • тянущие боли в плечах или спине • тоскливое, подавленное настроение 	<ul style="list-style-type: none"> • отказ от увлечений • нервозность • рассеянность, забывчивость • упадок сил • нежелание что-либо делать • жалость к себе • чувство необъяснимой вины и одиночества
---	---

Лица с инсомнией часто пренебрегают гигиеной сна, и этот важный аспект должен быть в фокусе внимания врача, в т. ч. и при выборе стратегии лечения. Полезно проводить оценку медикаментов, используемых пациентом, с точки зрения их влияния на сон. Медикаменты, часто вызывающие инсомнию, представлены в *таблице 3*.

Вторичная инсомния может быть связана с такими проблемами, как синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, синдром беспокойных ног. В клинической картине, прежде всего, обращает на себя внимание типичный портрет пациента, страдающего обструктивным апноэ

сна. Обычно это полный человек гиперстенической конституции, с красным или багрово-синюшным одутловатым лицом, инъецированными сосудами склер и хриплым голосом, сон которого характеризуется выраженным храпом. Обычно сразу после засыпания у человека появляется храп. Вскоре у больного внезапно останавливается дыхание. В это время не слышно дыхательных шумов, храп прекращается. Однако больной пытается дышать, что видно по движениям грудной клетки и брюшной стенки. Примерно через 15–30 сек человек громко всхрапывает и делает несколько глубоких вдохов и выдохов. Как правило, сон больного очень беспокоен: он вертится в постели, двигает руками и ногами, иногда что-то говорит. Дополнительными дневными симптомами синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна являются утренние головные боли, артериальная гипертензия, выраженная дневная сонливость. Для скрининга нарушений дыхания во сне применяется компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия (мониторинг сатурации и ЧСС).

Ядром клинической картины синдрома беспокойных ног являются неприятные ощущения в ногах (жжение, покалывание, подергивание, боль, ползание мурашек и т. д.). Раздражающие пациента ощущения отмечаются в области голени, стоп и бедер, они усиливаются в покое и ослабевают при движении. Неприятные ощущения в ногах и движения ими неизбежно приводят к плохому засыпанию и поверхностному сну с частыми пробуждениями.

ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку прогноз адаптационной инсомнии относительно благоприятный, возникает вопрос, необходимо ли проведение терапии. Действительно, некоторые пациенты с нарушениями сна такого рода не обращаются к врачу, и сон у них восстанавливается самостоятельно. С другой стороны, у части пациентов симптомы хронизируются, и этой категории больных необходима терапия при первых признаках расстройства сна. Пациенты, проявляющие беспокойство в отношении своего сна, безусловно, нуждаются как минимум в хорошем совете. Приоритетным направлением лечения является образовательная беседа с пациентом [7]. Все пациенты, страдающие кратковременной (транзиторной) или хронической бессонницей, должны быть информированы об основных элементах надлежащей гигиены сна, т. е. о повседневной деятельности и привычках, способствующих поддержанию хорошего качества сна и полной дневной активности.

Таблица 3. Препараты, вызывающие и поддерживающие инсомнию

- Антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, альфа-блокаторы)
- Респираторные препараты (теофиллин)
- Противоотечные средства (фенилэфрин, входит в состав капель в нос, глазных капель; псевдоэфедрин, входит в состав комбинированных противоаллергических препаратов)
- Гормоны (кортикостероиды, гормоны щитовидной железы)
- Антиэпилептические препараты (ламотриджин)

Пациентов необходимо мотивировать к соблюдению простых правил:

Необходимо выработать привычку к регулярному сну, что означает отход ко сну и пробуждение в одно и то же время, не нужно проводить в постели времени больше, чем это необходимо для сна;

■ Не следует оставаться в постели утром для того, чтобы «доспать»;

■ Нужно избегать дневного засыпания, или дневной сон должен быть коротким (не более 1 ч) и заканчиваться не позднее трех часов дня;

■ Необходимо соблюдать распорядок дня, принимать пищу, медикаменты, выполнять повседневную работу и проявлять физическую активность в одно и то же время, что помогает «ровному ходу» внутренних биологических часов;

Все пациенты, страдающие кратковременной (транзиторной) или хронической бессонницей, должны быть информированы об основных элементах надлежащей гигиены сна, т. е. о повседневной деятельности и привычках, способствующих поддержанию хорошего качества сна и полной дневной активности

■ Не нужно читать, писать, есть, смотреть телевизор или говорить по телефону в постели;

■ Не следует пить крепкий кофе, чай в послеобеденное время; нужно избегать приема алкоголя (он допустим как минимум за 6 ч до сна) и курения перед сном;

■ Не нужно ложиться спать голодным, но и не следует употреблять много пищи перед сном;

■ Полезно расслабиться перед сном (приблизительно за 30 мин до сна), этому может способствовать легкий перекус, определенный ритуал перед сном (приготовление ко сну, прослушивание спокойной музыки или легкое чтение);

■ Необходимо избегать активной (возбуждающей) деятельности перед сном (энергичных физических упражнений, обсуждения стрессовой проблемы или размышлений о ней и прочее);

■ Необходимо поддерживать в спальне темноту, тишину и комфортную температуру;

■ Полезна ежедневная физическая нагрузка; физические упражнения лучше всего выполнять в конце дня или ранним вечером (не позднее 16–17 ч);

■ Не следует заставлять себя заснуть; если не удалось заснуть в течение 15–30 мин, то лучше встать и сделать что-то расслабляющее (например, почитать книгу, но не при ярком, а при приглушенном свете); но главное – нужно стараться не смотреть на часы и не беспокоиться по поводу вероятных последствий бессонной ночи.

■ Лекарственная терапия необходи-

ма пациентам, у которых беспокойство по поводу сна становится наиболее явным проявлением болезненного состояния. Маркерами стрессогенного эффекта нарушений сна являются следующие поведенческие нарушения:

■ повышенное беспокойство по поводу сна;

■ трудности с засыпанием в нужное, с точки зрения пациента, время для сна, в то же время спонтанные засыпания во время монотонной деятельности, когда пациент не намеревается спать;

■ способность засыпать лучше вне дома, чем дома в собственной кровати;

■ нервозность в постели, характеризующаяся навязчивыми мыслями или предполагаемой невозможностью приостановить поток мыслей, мешающих заснуть;

■ ощущение внутреннего напряжения, невозможность ослабить тело (мышцы), чтобы обеспечить наступление сна.

Наличие у пациента связанных со сном поведенческих нарушений и/или выраженных тревожных и депрессивных симптомов является показанием для лекарственной терапии. Поскольку нарушение сна вызывается действием стрессового фактора, терапия должна быть направлена на активацию адаптационных процессов и коррекцию стресс-ассоциированных симптомов. Так как при адаптационной инсомнии одной из главных проблем для пациента является все-таки нарушение сна, то целесообразно при лечении основной акцент сделать на непосредственном воздействии на сон. Кроме того, само состояние сна обладает стрессозащитной функцией.

В настоящее время седативно-гипнотические средства остаются наиболее часто назначаемыми препаратами для коррекции сна [8]. Они могут применяться для симптоматической коррекции в виде монотерапии или в качестве дополнения к когнитивной поведенческой терапии. Популярными в XX в. барбитуратные и бензодиазепиновые гипнотики сегодня почти не используются. В настоящее время доступен широкий спектр препаратов, представляющих различные фармакологические классы (табл. 4).

Таблица 4. Классификация седативно-гипнотических средств

Фармакологическая группа	Механизм действия	Основные представители
Бензодиазепиновые препараты	Увеличение сродства γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) к ГАМК-хлорному комплексу за счет связывания с $\alpha 1, 2, 3, 5$ -субъединицами ГАМК-А рецепторного комплекса	феназепам, лоразепам, диазепам
Z-препараты	Увеличение сродства γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) к ГАМК-хлорному комплексу за счет селективного связывания с $\alpha 1$ -субъединицей ГАМК-А рецепторного комплекса	зопиклон, золпидем, залеплон
Агонисты мелатониновых рецепторов	Активация мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го типов супрахиазмальных ядер с последующим ингибированием активирующих систем мозга	рамельтеон
Донаторы мелатонина	Регуляция цикла сон – бодрствование	мелаксен
H1-антигистаминные средства	Блокада центральных гистаминовых рецепторов 1-го типа (H1)	дифенгидрамин, доксиламин

При медикаментозном лечении адаптационной инсомнии предпочтение отдается быстродействующим снотворным препаратам. Антигистаминные препараты вполне отвечают этому требованию, они являются самыми популярными безрецептурными лекарствами, обладающими снотворным эффектом. Гистаминергическая система мозга относится к группе активирующих систем. Активирующее воздействие церебрального гистамина обеспечивается

Наличие у пациента связанных со сном поведенческих нарушений и/или выраженных тревожных и депрессивных симптомов является показанием для лекарственной терапии.

Поскольку нарушение сна вызывается действием стрессового фактора, терапия должна быть направлена на активацию адаптационных процессов и коррекцию стресс-ассоциированных симптомов

напрямую через пути из туберомамиллярного ядра непосредственно в таламус и кору мозга, а также опосредованно – через стимуляцию других активирующих мозговых систем: холинергических и аминергических. Блокада гистаминовых рецепторов 1-го типа (H1) приводит к реципрокному усилению сомногенных влияний и развитию сонливости [9]. Одной из проблем применения H1-антигистаминных средств первого поколения, таких как дифенгидрамин, в качестве снотворных препаратов является остаточный (утренний) седативный эффект. Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для объективного измерения остаточного эффекта подтвердило остаточный седативный эффект на следующий день после ночного приема 50 мг дифенгидрамина [10]. В то же время у доксиламина остаточный седативный эффект выражен в меньшей степени. Показано, что при приеме доксиламина в качестве снот-

ворного сохраняется естественная структура сна, отсутствуют привыкание и зависимость (не развивается синдром отмены). Применение препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций. Существенным достоинством доксиламина является возможность его применения лицами с синдромом апноэ во сне.

Доксиламин производится в разных лекарственных формах, в т. ч. в виде капель для приема внутрь (Валокордин®-Доксиламин). В отличие от традиционного Валокордина®, Валокордин®-Доксиламин является не седативным, а снотворным средством, выпускается в удобной форме в виде капель для приема внутрь в привычном стеклянном флаконе с дозатором. Валокордин®-Доксиламин сокращает время засыпания, увеличивает длительность и повышает качество сна, при этом не изменяет фазы сна. Взрослым при бессоннице рекомендуется 25 мг (22 капли) за 15–30 мин до сна. Жидкая форма дает возможность точно рассчитать персональную дозу и позволяет препарату лучше усваиваться. Длительность действия доксиламина составляет 6–8 ч. Валокордин®-Доксиламин может использоваться для симптоматического лечения острых и рецидивирующих расстройств сна. Оптимальная продолжительность лечения – две недели.

При приеме доксиламина в качестве снотворного сохраняется естественная структура сна, отсутствуют привыкание и зависимость (не развивается синдром отмены)

Несмотря на то что адаптационная инсомния является симптомом острого стресса и имеет благоприятный прогноз, сами нарушения сна могут отражать степень дезадаптации организма при стрессе, и их коррекция приводит к значительному улучшению качества жизни пациента. Наиболее эффективным путем нормализации сна при острой инсомнии является фармакологическое воздействие.



ЛИТЕРАТУРА

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*, 2006, 7(2): 123-30.
- Полуэктов М.Г. Адаптационная, или острая, инсомния (Adjustment (acute) insomnia). *Фарматека, спецвыпуск Психиатрия / Неврология*, 2012, 3-12: 37-42. / Poluektov M.G. Adjustment or acute insomnia. *Farmateka, special issue Psychiatria / Neurologia*, 2012, 3-12: 37-42.
- Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am.*, 1987, 10(4): 541-53.
- Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *J Womens Health (Larchmt)*, 2005, 14(4): 316-23.
- Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*, 2011, 135(1-3): 10-9.
- Loewy DH, Black JE. Effective management of transient and chronic insomnia. CNS News. McMahon Publishing Group: New York, NY, 2000: 19-22.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(5): 487-504.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*, 2008, 88: 1183-241.
- Zhang D, Tashiro M, Shibuya K, et al. Next-day residual sedative effect after nighttime administration of an over-the-counter antihistamine sleep aid, diphenhydramine, measured by positron emission tomography. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(6): 694-701.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

С ДОРСОПАТИЕЙ

Дорсопатия – исключительно распространенный в популяции скелетно-мышечный болевой синдром. Для лечения пациентов с дорсопатиями наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты. Как правило, они оказывают выраженные противоболевой и противовоспалительный эффекты, однако их использование ассоциировано с риском развития побочных эффектов, особенно высоким у пациентов с полиморбидностью, нуждающихся в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. Рассматривается возможность применения трансдермальной формы диклофенака (Вольтарен Эмульгель) у пациентов с дорсопатиями. Приводятся результаты исследований, посвященных изучению биодоступности препарата, его эффективности и переносимости.

Ключевые слова: дорсопатия, терапия, диклофенак, трансдермальные лекарственные формы.

P.R. KAMCHATNOV¹, MD, Prof., M.A. EVZELMAN², MD., Prof., A.V. CHUGUNOV¹, PhD

¹ Pirogov Russian National Medical Research Institute, Moscow

² Orlov State University – Medical Institute

TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH DORSOPATHY

Dorsopathy is skeletal and muscular pain syndrome very wide-spread in the population. Non-steroid anti-inflammatory drugs are used for therapy of patients with dorsopathies. As a rule, they produce pronounced analgetic and anti-inflammatory effects, but their use is associated with a risk of side effects development, especially high in patients with polymorbidity requiring simultaneous administration of several drugs. A possibility to use a transdermal form of diclofenac (Voltaren Emulgel) in dorsopathy patients. Study results devoted to study of the drug biological availability, its effectiveness and tolerability are provided.

Keywords: dorsopathy, therapy, Diclofenac, transdermal dosage forms.

Скелетно-мышечные болевые синдромы характеризуются исключительно широкой распространенностью в популяции, наиболее частыми среди них являются дорсопатии. Вследствие целого ряда биомеханических и физиологических особенностей (значительные осевые нагрузки, большой объем движений, осуществляемых в различных плоскостях) наиболее уязвимым является поясничный отдел позвоночника, что послужило основанием для выделения синдрома поясничной боли (синоним – боль в нижней части спины). Распространенность дорсопатий очень высока и достигает 76% [1], при этом в течение 12 мес. не менее одного эпизода поясничной боли (ПБ) переносят до 80% взрослых, а на протяжении последующего года у 2/3 из них наблюдается рецидив болевого синдрома [2]. По мере увеличения длительности периода наблюдения встречаемость ПБ неуклонно возрастает.

Несмотря на исключительное внимание к проблеме скелетно-мышечной боли со стороны специалистов различных областей медицины (неврологи, ревматологи, врачи общей практики и многие другие), разработанные принципы лечения и реабилитации таких больных, зафиксированные в соответствующих рекомендациях, число пациентов с дорсопатиями не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к увеличению. Интересно, что заболеваемость дорсопатией исключительно высока в тех регионах, в которых проживают люди, связанные преимущественно с сельскохозяйственными работами,

лишенные таких, казалось бы, установленных факторов риска, как воздействие низких температур, избыточная масса тела и пр. [3]. Результаты эпидемиологических исследований, а также данные, полученные путем математического прогнозирования, дают основания полагать, что дальнейший прирост числа таких больных будет происходить за счет стран с развивающейся экономикой, расположенных в Азии, Африке. В целом развитие дорсопатий сопряжено со значительными материальными затратами вследствие непосредственных расходов на лечение (оказание медицинской помощи, приобретение лекарственных препаратов и других медицинских изделий и пр.) и частой временной утратой трудоспособности, снижающей, кроме всего прочего, и эффективность исполняемых служебных обязанностей.

С учетом того, что доминирующим клиническим проявлением дорсопатий является болевой синдром, проведение лечения таких пациентов подразумевает максимально полное и быстрое купирование болевых ощущений. Задачей врача является не столько полное устранение боли, сколько снижение интенсивности болевых ощущений до индивидуально приемлемого уровня, позволяющего пациенту вернуться к привычному для него образу жизни.

Для лечения пациентов с дорсопатиями применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4]. Назначаемые в адекватных суточных дозировках на протяжении минимальных сроков, они, как

правило, оказывают достаточный обезболивающий эффект при удовлетворительной переносимости. На протяжении длительного периода времени препаратом выбора при лечении пациентов с дорсопатиями и другими болевыми суставно-мышечными синдромами, обусловленными, в частности, остеоартрозом, считался ацетаминофен. Вместе с тем результаты недавно опубликованного мета-анализа продемонстрировали его относительно невысокую противоболевую эффективность, незначительно отличающуюся от плацебо, у пациентов с остеоартрозом коленных или тазобедренных суставов при том, что мощное противоболевое действие показал диклофенак [5].

К сожалению, высокая эффективность НПВП часто сочетается с широким спектром побочных эффектов, наблюдающихся при их применении. В особенности проблема осложнений лекарственной терапии значима для пожилых пациентов, страдающих целым рядом соматических заболеваний, вынужденных одновременно принимать значительное количество лекарственных препаратов. Наиболее частыми являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (язва желудка, 12-перстной кишки), печени, почек, сердечно-сосудистой системы (атеротромбоз, повышение артериального давления) [6, 7]. В связи с достаточно высоким риском развития осложнений проблема безопасности терапии является не менее значимой, чем эффективное и своевременное купирование болевого синдрома.

В этой связи следует отметить проблемы лечения пациента пожилого и старческого возраста, имеющего коморбидные состояния, требующие систематического приема лекарственных препаратов. Считается, что для больных старших возрастных групп наиболее характерными являются такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела, а также хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Указанные состояния характеризуются умеренным риском развития нежелательных побочных эффектов, которые могут возникнуть при назначении НПВП [8]. Наиболее высокий риск развития тяжелых осложнений проводимой терапии наблюдается у пациентов с перенесенными ранее желудочно-кишечными кровотечениями, острым коронарным синдромом и тяжелыми заболеваниями почек. Риск развития побочных эффектов нарастает с возрастом, при этом следует учитывать прогрессирующее снижение детоксицирующей функции печени, а также расстройства работы почек и формирование хронической почечной недостаточности.

У пожилых пациентов значительно повышен риск развития атеротромботических осложнений, возникающих как спонтанно, так и вследствие применения тех или иных лекарственных препаратов. Повышение риска является вполне ожидаемым вследствие того, что значительное число больных пожилого и старческого возраста имеют клинические или лабораторные проявления локального или мультифокального атеросклеротического поражения сосудистого русла, а также перенесли те или иные острые атеротромботические события. В этой связи значительный интерес представляют результаты система-

тизированного обзора, посвященного изучению риска развития кардиоваскулярных катастроф, ассоциированных с приемом различных НПВП [9]. Наиболее опасными в отношении тромботических осложнений оказались селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа, в связи с чем их применение противопоказано у больных с риском атеротромбоза, перенесенным в течение полугода острым коронарным синдромом, а также у пожилых пациентов, в особенности на протяжении длительного периода времени.

При ведении пациента с дорсопатией, в особенности большого старшего возраста, необходимо принимать во внимание, что остеоартроз, являющийся одной из основных причин боли, как правило, носит распространенный характер, вовлекая мелкие суставы кистей, стоп, коленные и тазобедренные суставы [10]. В такой ситуации больной нуждается в длительном приеме НПВП, что резко повышает риск развития соматических заболеваний. Значимым фактором, повышающим вероятность развития язв желудочно-кишечного тракта, помимо пожилого возраста, является необходимость в постоянном приеме антиагрегантов, бисфосфонатов, ингибиторов обратного захвата серотонина [11].

Пожилой и старческий возраст – фактор риска развития и других острых или обострения имеющихся хронических соматических заболеваний, причем по мере старения больного все факторы приобретают большую значимость, а совокупность их является критической в отношении развития поражения почек, повышении артериального давления, гепатопатии и целого ряда других заболеваний [12, 13]. Ситуация осложняется необходимостью приема ряда других препаратов и высокого риска лекарственных взаимодействий [14]. В значительной степени это касается необходимости приема антитромботических препаратов, в частности непрямых антикоагулянтов [15]. Наконец, у пожилого больного, состояние которого нередко требует приема снотворных, седативных, противотревожных препаратов, применение слабых опиоидов может привести к повышению риска внезапных падений с последующей травматизацией.

Из сказанного следует, что число лекарственных препаратов у пожилого пациента должно быть сведено к разумному минимуму. Применяться должны только те средства, которые действительно необходимы. Одним из путей уменьшения лекарственной нагрузки на организм является локальное (трансдермальное) введение препаратов, позволяющее добиться положительного эффекта без достижения в крови их высоких концентраций [8]. С этой целью в клинической практике широко используются гели, кремы, мази, в состав которых входят НПВП и средства для облегчения их поступления через кожные покровы. Одним из представителей этой группы лекарственных средств является Вольтарен Эмульгель. Активным веществом, входящим в его состав, является диклофенак диэтиламин, при этом 1,16 г диклофенак диэтиламина соответствует 1 г диклофенак натрия. Особенностью препарата является то, что он представля-

ет собой жировую эмульсию в водном геле с добавлением спиртов изопропанола и пропиленгликоля. Отличительной особенностью препарата Вольтарен Эмульгель является наличие в его составе липофильной и гидрофильной фракций. Липофильная основа является эмульсией и включает в себя жировые компоненты, которые способствуют быстрому и практически полному всасыванию диэтиламониевой соли диклофенака через кожные покровы. Гидрофильная основа является гелем, которая включает в себя водные компоненты, и обладает местным охлаждающим и успокаивающим действием. Благодаря водно-спиртовому компоненту, содержащемуся в гидрофильной основе, препарат быстро впитывается в кожу, оказывает охлаждающее и местноанальгезирующее действие, а после испарения спирта диклофенак концентрируется в жировых мицеллах, что облегчает его поступление к очагу воспаления.

Комбинация вспомогательных веществ обеспечивает высокую проницаемость действующего вещества через неизменные кожные покровы [17]. Как показали проведенные *in vitro*-исследования, эмульгель значительно эффективнее, чем лекарственные формы в виде липогеля и мази [18]. В исследованиях на животных (распределение препарата в тканях оценивалось на основании регистрации меченных углеродом C14 молекул препарата) было показано, что стабильная концентрация препарата в тканях наступала через 1,5 ч после его нанесения [19]. В пользу преимущественного локального действия препарата свидетельствует тот факт, что его высокое содержание было обнаружено непосредственно в зоне аппликации, но не в расположенной на отдалении мышечной ткани (различия составили 300%).

Особенности распределения препарата в различных тканях были изучены в исследовании с участием 10 добровольцев, которым на один коленный сустав наносился гель диклофенака диэтиламина, а на другой – гель плацебо [20]. После нанесения препарата на неповрежденные кожные покровы действующее вещество накапливается в мягких тканях в области нанесения препарата и синовиальной жидкости суставов, вследствие того что препарат хорошо проникает через синовиальные оболочки. Оказалось, что общая концентрация диклофенака оказалась достоверно выше в синовиальной жидкости того сустава, на область которого наносился гель с препаратом, по сравнению с суставом, на область которого наносилось плацебо (25,5 + 3,6 и 21,6 + 2,0 нг/мл соответственно, $p < 0,05$), тогда как существенных различий содержания несвязанного диклофенака в синовиальной жидкости обоих суставов выявлено не было. Последующие исследования показали, что при трансдермальном введении препаратов диклофенака его локальная концентрация, в частности, содержание в синовиальной жидкости и периартикулярных тканях, оказалось достоверно выше, чем в плазме крови, что подтверждает преимущественно локальное действие указанных лекарственных форм. Принципиально важно, что концентрация препарата, создаваемая в тканях при локальном нанесении препарата, является достаточной для реализации его противоболе-

вого и противовоспалительного действия при минимальном риске системных эффектов [21].

В силу особенностей физико-химической структуры препарат Вольтарен Эмульгель хорошо проникает через неизменные кожные покровы при местном нанесении, создавая эффективную терапевтическую концентрацию в подлежащих тканях. Вместе с тем интерес вызывает возможность увеличения усвояемости препарата путем не простого нанесения его на кожные покровы, а втирания. Для выяснения влияния механического растирания кожных покровов на поступление препарата в организм было проведено исследование, в ходе которого пациенты однократно втирали диклофенака диэтиламин (5 мг/см² 1,16-г геля) на протяжении 45 с [22]. Пациенты группы сравнения просто наносили гель на неизменные кожные покровы. Измерение содержания препарата в тканях проводили на протяжении 24 ч. Оказалось, что втирание препарата сопровождалось пятикратным увеличением его содержания в тканях до 8 ч ($p = 0,04$).

В последние годы при лечении болей в суставах широкое применение получил препарат Вольтарен Эмульгель, содержащий 2,32 г диклофенака диэтиламина, что соответствует 2 г диклофенака натрия. Преимуществом этой формы препарата является пролонгированное действие однократной дозы до 12 ч [29], что позволяет снизить частоту нанесения до двух раз в сутки и повышает комплаентность и, следовательно, эффективность проводимой терапии. После нанесения 2%-ного геля для наружного применения Вольтарен Эмульгель (2 раза в сутки) концентрация действующего вещества в плазме соответствует его концентрации при использовании 1%-ного геля диклофенака при четырехкратном нанесении.

Одновременное использование физиотерапевтического воздействия способствует повышению эффективности применения Вольтарена Эмульгеля при суставно-мышечных болевых синдромах. Так, имеются данные о том, что совместное локальное применение геля и ультразвукового воздействия повышает эффективность терапии. Были опубликованы результаты двойного слепого сравнительного исследования, продемонстрировавшего, что эффект от применения эмульгеля в сочетании с ультразвуковым воздействием три раза в неделю оказался сопоставим с ежедневным нанесением Вольтарена Эмульгеля [23]. Считается, что фонофорез эмульгеля повышает проникновение его через кожу, хотя механизм этого явления остается неясным [24]. В условиях эксперимента на здоровых добровольцах авторы отметили, что одновременное применение аппликации Вольтарена Эмульгеля и фонофоретического воздействия обеспечивало достоверный прирост концентрации лекарственного препарата, которое оказалось максимально выраженным на протяжении 2 ч от начала введения.

На сегодняшний день доказательства эффективности препарата Вольтарен Эмульгель получены в ходе многочисленных клинических исследований. Так, в рандомизированном исследовании с включением 237 пациентов оценивалась интенсивность болевого синдрома, возмож-

ность к передвижению и самообслуживанию (опросник WOMAC), а также потребность в дополнительном приеме ацетаминофена; группа сравнения получала плацебо [25]. Для оценки эффективности диклофенака диэтиламина у пациентов с остеоартрозом коленных суставов препарат наносился по 4 г/сут на протяжении 3 нед. Достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома регистрировалось уже с 5 сут. терапии. Выраженность болевого синдрома уменьшалась и в последующий период до конца наблюдения, причем максимальный эффект в виде снижения показателя интенсивности боли и расширения объема движений наблюдался к 2-й нед. терапии. Кроме того, достоверно снижалась потребность в дополнительном приеме ацетаминофена. Авторы не отметили каких-либо нежелательных побочных эффектов, изменений лабораторных показателей, свидетельств лекарственных взаимодействий.

В последние годы при лечении болей в суставах широкое применение получил 2% Вольтарен Эмульгель. Преимуществом этой формы препарата является пролонгированное действие однократной дозы до 12 часов

Накопленные сведения о результатах применения трансдермальных форм НПВП, в частности диклофенака, у пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами позволили провести корректный метаанализ имеющихся данных. В один из них вошли результаты 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (всего в них было включено около 1 500 пациентов) [16]. Было показано, что трансдермальные лекарственные формы достоверно эффективнее плацебо в отношении купирования болевых синдромов (ОШ – 1,9; 95% ДИ 1,7–2,2). Число больных, которых было необходимо пролечить, чтобы у одного добиться клинически значимого эффекта (снижение интенсивности боли на 50%), составило 4,6 (95% ДИ 3,8–5,9). В трех подвергнутых анализу исследованиях (включено 764 больных) эффективность локальной терапии не уступала пероральному приему НПВП. Частота как локальных (6%), так и генерализованных (3%) нежелательных побочных эффектов не отличалась у пациентов, получавших лекарственный препарат и плацебо. Также не было выявлено значимых различий количества пациентов, вынужденных отказаться от лечения вследствие возникновения побочных эффектов [16].

Наряду с этим, были опубликованы результаты обзора, посвященного анализу результатов применения локального применения трансдермальных лекарственных форм диклофенака при различных патологических состояниях, включая локальные травмы, ревматические поражения мягких тканей, остеоартрит [26]. Всего были проанализированы результаты 19 рандомизированных клинических исследований (как двойных слепых, так и открытых), в которые в общей сложности были включены более 3 000 пациентов с острыми и хроническими боле-

выми синдромами. Пациенты из групп сравнения получали плацебо, системное введение НПВП или локальные формы других НПВП. Оказалось, что трансдермальные формы диклофенака продемонстрировали свою высокую эффективность при различных по своей этиологии болевых синдромах. Препарат показал хорошую переносимость и низкую частоту побочных эффектов, наиболее частыми из которых оказались признаки локального кожного раздражения, при том, что осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались достоверно реже, чем в остальных группах. Наиболее выраженный эффект имел место у пациентов с острыми болевыми синдромами. Констатируя несомненные достоинства местного применения препаратов диклофенака, авторы отмечают различия в дизайне проведенных исследований, в связи с чем, по их мнению, имеется насущная необходимость проведения более масштабных и продолжительных исследований, результаты которых позволили бы более точно сформулировать показания для применения трансдермальных форм при различных патологических состояниях.

Высокая противоболевая эффективность и хорошая переносимость препарата Вольтарен Эмульгель явились основанием для изучения возможности его применения у пациентов с дорсопатиями. Так, было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения 1,16%-ного геля диклофенака диэтиламина у пациентов с острой болью в шее [27]. Гель диклофенака диэтиламина наносился по 2 г 4 раза в сутки на протяжении 5 дней. Пациенты из группы плацебо получали гель, содержащий все составные части исследуемого препарата, за исключением самого диклофенака диэтиламина. Было установлено, что через 48 ч лечения у пациентов основной группы наблюдалась значительно меньшая интенсивность боли, связанной с движением (19,5 и 56,9 мм в группе плацебо; $p < 0,0001$), причем положительный эффект регистрировался начиная с первого часа применения геля. Аналогичным образом в основной группе имели место достоверное снижение интенсивности боли в покое и увеличение объема движений в шейном отделе позвоночника. Значительный положительный результат проведенного лечения намного чаще встречался среди пациентов основной группы (94,4 и 8,3% соответственно; $p < 0,0001$). Нежелательных побочных эффектов в результате проведенного курса терапии зарегистрировано не было.

Последующий анализ результатов изучения применения Вольтарена Эмульгеля у пациентов с дорсопатиями подтвердил эффективность препарата у пациентов с болевыми синдромами, обусловленными как дегенеративными поражениями структур позвоночника, так и его воспалительным поражением [28].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные о клинической эффективности Вольтарена Эмульгеля позволяют рассматривать его в качестве эффективного средства для лечения пациентов с дорсопатиями. Максимальный эффект при его назначении может быть

достигнут у пациентов с острым болевым синдромом умеренной выраженности, у которых препарат может быть использован в качестве монотерапии. У пациентов с интенсивным болевым синдромом целью применения Вольтарена Эмульгеля является не только уменьшение интенсивности боли, но и снижение потребности в системном введении НПВП. Последнее имеет особое значение у пациентов с коморбидными состояниями, в первую очередь заболеваниями желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензией, атеросклеротическим поражением различных сосудистых систем. В этой связи следует отметить целесообразность его применения у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих целым рядом заболеваний и нуждающихся в постоянном применении значительного количества лекарственных препаратов.

Высокую эффективность и безопасность продемонстрировал 2%-ный гель для наружного применения Вольтарен Эмульгель. С учетом хорошей переносимости геля диклофенак он может быть рекомендован как пре-

парат первого выбора для купирования болевых синдромов при воспалительных и дегенеративных заболеваниях позвоночника, других суставов и мышц.

Применение Вольтарена Эмульгеля у пожилых больных позволяет добиться снижения интенсивности боли с минимальным риском системных побочных эффектов. Препарат хорошо переносится, не вызывает трудностей с подбором суточной дозировки, может использоваться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами.



CHRUS/CHVOLT/0073/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер»,
РФ, 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50
РУ ЛП-002267 от 04.10.2013 (2%) и Л №016030/01 от 09.09.09 (1%)

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлаксосмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлаксосмитКляйн». Компания «ГлаксосмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

ЛИТЕРАТУРА

- Parsons S, Breen A, Foster N. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations. *Fam Pract*, 2007, 24: 308-16. doi: 10.1093/fampra/cmm027.
- Hall H, McIntosh G. Low back pain (acute). *Clin Evid*, 2008, 43: 1102-1108.
- Puntumetakul R, Yodchaisarn W, Emasithi A, Keawduangdee P, Chatchawan U, Yamauchi J. Prevalence and individual risk factors associated with clinical lumbar instability in ricefarmers with low back pain. *Patient Prefer Adherence*, 2015, 9: 1-7. doi: 10.2147/PPA.S73412.
- Есин Р.Г., Лотфуллина Н.З., Есин О.Р. Цервикалгия, дорзалгия, люмбагия. Дифференциальная диагностика, дифференцированная терапия. Казань. ИИЦ УД Президента РТ. Казань, 2015/ Esin R.G., Lotfullina N.Z., Esin O.R. Cervicalgia, dorsalgia, lumbalgia. Differential diagnostics, differentiated therapy. Kazan. Information and Publishing Center of RT President Affairs Management Office. Kazan, 2015.
- da Costa B, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *The Lancet*. Published online: 17 March 2016/ OI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
- Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos J, Vesalainen R, Klaukkae T, Huuopponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007, 42: 923-932. DOI: 10.1080/00365520701192326.
- Ray W, Varas-Lorenzo C, Chung C, Castellsague J, Murray K. MSc Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients After Hospitalization for Serious Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009, 2: 155-163. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.805689.
- OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22: 363-388.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med*, 2011, 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098.
- Lanas A, Garcia-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Med*, 2011, 9: 38.
- Brooks J, Warburton R, Beales I. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, 4(5): 206-222. DOI: 10.1177/2040622313492188
- Hsu C, Wang H, Hsu Y, Chuang S. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*, 2015, 66(3): 524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
- Imamura T. Significant Efficacy of Tramadol/Acetaminophen in Elderly Patients with Chronic Low Back Pain Uncontrolled by NSAIDs: An Observational Study. *Open Orthop J*, 2015, 9: 120-5. doi: 10.2174/1874325001509010120. eCollection 2015.
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 1061-75. doi: 10.2147/TCRM.S79135.
- Lip G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015, 13(9): 963-5. doi: 10.1586/14779072.2015.1071665. Epub 2015 Jul 21.
- Mason L, Moore A, Edwards J, Derry S. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2004, 5: 28. doi: 10.1186/1471-2474-5-28.
- Baboota S, Shakeel F, Kohli K. Formulation and evaluation of once-a-day transdermal gels of diclofenac diethylamine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006 Mar, 28(2): 109-14.
- Parsaee S, Sarbolouki MN, Parnianpour M. In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations. *Int J Pharm*, 2002, 241(1): 185-90. doi:10.1016/S0378-5173(02)00238-7
- Riess W, Schmid K, Botta L, Kobayashi K, Moppert J, Schneider W, Sioufi A, Strusberg A, Tomasi M. The percutaneous absorption of diclofenac. *Arzneimittelforschung*, 1986, 36(7): 1092-1096.
- Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, Lustinetz T, Frolich JC. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 31(5): 537-541.
- Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23: 2985-2995. doi: 10.1185/030079907X242584.
- Hasler-Nguyen N, Fotopoulos G. Effect of rubbing the in vitro skin permeation of diclofenac diethylamine 1.16% gel. *BMC Res Notes*, 2012 Jun 21, 5: 321. doi: 10.1186/1756-0500-5-321.
- El-Hadidi T, el-Garf A. Double-blind study comparing the use of Voltaren Emulgel versus regular gel during ultrasonic sessions in the treatment of localized traumatic and rheumatic painful conditions. *J Int Med Res*, 1991, 19(3): 219-227.
- Rosim GC, Barbieri CH, Lencas FM, Mazzer N. Diclofenac phonophoresis in human volunteers. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31(3): 337-343. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmed-bio.2004.11.012.
- Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, Eltker F. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.*, 2005 Dec, 32(12): 2384-92.
- Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Res Opin*, 2008 Apr, 24(4): 925-50. doi: 0.1185/030079908X273066.
- Predel H, Bruno G, Pabst H, Schaefer A, Hug A, Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 250. doi: 10.1186/1471-2474-14-250.
- Шостак Н.А. Боль в спине – дифференциальная диагностика и лечение. *Врач*, 2009, 12: 34-38/ Shostak N.A. Pain in back – differential diagnostics and therapy. *Vrach*, 2009, 12: 34-38.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Вольтарен Эмульгель 2%/Voltaren Emulgel 2% Patient Information Leaflet.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

В СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

1 ноября 2016 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»

Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»

на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

В ПРОГРАММЕ:

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

КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ КОДОМ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ!

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2016

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

 doc@mrt24.ru
 www.neurology-msk.ru

Е.В. ЕЛИСЕЕВ¹, к.м.н., Д.А. ДОРОШЕНКО^{1,2}, к.м.н., Т.Ю. НЕДОРОСТКОВА¹, Г.Р. КУЧАВА¹, Н.В. КРИВОШЕЕВА², к.м.н., А.Р. ЗУБАРЕВ², д.м.н., профессор

¹ Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ:

КРИТЕРИИ ПЕРЕВОДА НА ИВЛ И ВСПОМОГАТЕЛЬНУЮ ВЕНТИЛЯЦИЮ

Проведен анализ исходов у 211 больных с острым церебральным инсультом, госпитализированных в отделение нейро-реанимации на базе ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы за 2012–2013 гг., которым проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) по поводу дыхательных нарушений. Выявлены лабораторные критерии и сроки перевода пациентов на ИВЛ при остром инсульте. Установлено, что критерием перевода больных на ИВЛ является не только выраженность клинической картины дыхательной недостаточности, но и показатели кислотно-основного состояния крови. Изложены объективные клинико-лабораторные критерии, позволяющие своевременно переводить больных на ИВЛ и в перспективе прогнозировать частоту неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: церебральный инсульт, ИВЛ.

E.V. ELISEEV¹, PhD in medicine, D.A. DOROSHENKO^{1,2}, PhD in medicine, T.Y. NEDOROSTKOVA¹, G.R. KUCHAVA¹, N.V. KRIVOSHEEVA², PhD in medicine, A.R. ZUBAREV², MD, Prof.

¹ Filatov Municipal Clinical Hospital No.15 of the Moscow Healthcare Department

² Pirogov Russian State Research Medical University, Moscow

CEREBRAL STROKE: CRITERIA OF TRANSFER TO ALV AND ASSISTED VENTILATION

Analysis of outcomes in 211 patients with acute cerebral stroke hospitalized in the neuro rehabilitation in Filatov Municipal Clinical Hospital No. 15 of Moscow in 2012-2013 who received artificial lung ventilation (ALV) due to respiratory disturbances was performed. Laboratory criteria and terms of patient transfer to ALV at acute stroke were detected. It was established that a criterion of patients transfer to ALV is not only manifestation of respiratory insufficiency clinical pattern but indicators of acid-base blood state. Objective clinical and laboratory criteria allowing timely transfer to ALV and forecast of the unfavourable outcome are set out.

Keywords: cerebral stroke, ALV.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно данным ВОЗ от 1999 г., мозговой инсульт занимает второе место в мире среди причин общей смертности. В РФ проживают более 1 млн человек, перенесших инсульт, 80% из них являются инвалидами [1].

Заболеваемость инсультом в 2009 г. составила 3,52 случая, а в 2010 г. – 3,27 на 1 000 населения; смертность – 1,19 и 0,96 по годам на 1 000 населения соответственно [11].

Риск развития церебрального инсульта возрастает с возрастом у лиц как мужского, так и женского пола. В исследовании Perth Community Stroke было показано, что годовой риск развития инсульта у молодых лиц составляет 1 к 3 000, тогда как в возрасте от 75 до 84 лет это вероятность равна уже 1 на 45, достигая 1 на 30 у лиц старшего возраста. Частота развития инсульта у мужчин на 30% превышает таковой по сравнению с женщинами. Однако это различие сглаживается в пожилом возрасте [12]. До 70% всех церебральных инсультов являются первичными, и половина их наблюдается у лиц в возрасте 75 лет и старше [17, 18].

Основной задачей в остром периоде церебрального инсульта является проведение реанимационных мероприятий и интенсивной терапии, оптимизация параметров системного и, как результат, церебрального гомеостаза. Такая оптимизация должна проводиться начиная с догоспитального этапа и продолжаться при поступлении больного в стационар [6, 8].

Своевременная коррекция всего блока патофизиологических расстройств, возникающих при остром инсульте, требует максимально раннего применения комплексной цереброцитопroteкции, которая должна включать воздействие на все звенья этиопатогенеза, прежде всего на ранние этапы ишемического каскада [4, 7, 13].

Скорость развития гипоксии, ишемии с дальнейшим развитием и нарастанием каскада патохимических реакций, с нарушением энергообмена и нарушение синтеза АТФ при инсульте, измеряется минутами и/или десятками минут. Вследствие развития дефицита энергии нарастают и водно-электролитные нарушения, возникают за десятки минут и часов [3, 6, 14, 15, 19].

У 45% больных складывается клиническая картина тяжелого острого инсульта с развитием локальных и системных нарушений гомеостаза, взаимно стимулирующих друг друга, в т. ч.:

- нарастание размера очага ишемии вследствие запуска механизмов энергозависимой программируемой клеточной смерти по типу апоптоза;

- формирование расстройств метаболизма системного характера, которые проявляются диффузными интрацеребральными и вторичными системными постишемическими расстройствами в виде: повреждения гематоэнцефалического барьера, отека мозга, прогрессирующей церебральной и органной тканевой гипоксии, системной эндотелиальной дисфункции, которые возникают у всех больных, и синдрома полиорганной недостаточности

(СПОН), который выявляется более чем у 30–40% больных тяжелым инсультом [6, 9, 10, 16, 17].

СПОН при мозговом инсульте реализуется различными соматическими осложнениями, такими как: системная воспалительная реакция на фоне депрессии иммунитета у 50% больных; нозокомиальная пневмония – у 40%, в т. ч. приводящая к летальным исходам – у 20%; стресс-язвы и расстройства моторики желудочно-кишечного тракта – у 35%; сердечно-сосудистой системы в виде нарушений гемодинамики – у 30%; трофические поражения кожи и слизистых – у 15%, обострения хронических заболеваний – у 12% больных. Все эти как локальные, так и системные расстройства обуславливают высокую летальность, а также крайне высокую постинсультную инвалидизацию, составляющую, по данным НАБИ, до 76%. Присоединение СПОН значительно ухудшает состояние больных с тяжелым инсультом и повышает вероятность летального исхода. Недостаточность двух органов и/или функциональных систем приводит к летальному исходу в 50% случаев; трех – в 75%, а четырех систем – в 90% случаев [2, 5, 9, 10, 14].

Вторичные расстройства (дисбаланс иммунной системы; возникновение системной воспалительной реакции; гнойные осложнения) развиваются уже к 3–4-м суткам инсульта, а в ряде случаев и молниеносно [14]. Одной из основных причин расстройств гомеостаза в структуре СПОН при тяжелом течении острого инсульта является развитие дыхательной недостаточности, ведущей к гипоксемии и нарушениям всех этапов промежуточного обмена [6, 9].

По канонам классической реаниматологии (по Noehren, 1976), при нарастании дыхательной недостаточности до 35 дыхательных движений в минуту и более; жизненной емкости легких менее 15 мл/кг массы тела; объеме форсированного выдоха менее 10 мл/кг; артериальном напряжении кислорода, PaO_2 менее 70 мм рт. ст.; артериальном напряжении углекислого газа $PaCO_2$ более 55 мм рт. ст. – показана интубация больного и перевод на ИВЛ.

Основной задачей в остром периоде церебрального инсульта является проведение реанимационных мероприятий и интенсивной терапии, оптимизация параметров системного и, как результат, церебрального гомеостаза. Такая оптимизация должна проводиться начиная с догоспитального этапа и продолжаться при поступлении больного в стационар

По нашим наблюдениям, на фоне дыхательной недостаточности, спровоцированной первичным или вторичным стволовым поражением, в организме больного формируются нарушения всего комплекса составляющих кислотно-основного баланса, прежде всего: pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- , BE, лактат, глюкоза крови, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl⁻. Эти параметры являются определяющими целесообразность перевода больных с инсультом на ИВЛ задолго до появления первых клинических признаков развития дыхательных расстройств.

В рутинной клинической практике лечения острого инсульта лабораторные изменения параметров кислотно-основного состояния крови в большом проценте случаев часто коррелируют с фоновой тяжестью состояния больных с церебральным инсультом и даже определяют дальнейшее течение заболевания, хотя данных о наличии таких корреляций на сегодняшний день в литературе крайне мало. То есть параметры кислотно-основного состояния крови пока редко становятся поводом для своевременного перевода больных на ИВЛ, что может сказываться на финальных результатах терапии.

Цель. Провести анализ исходов у больных с церебральным инсультом, которым проводилась ИВЛ по поводу дыхательных расстройств; выявить сроки перевода пациентов с инсультом на ИВЛ по данным объективных клинико-лабораторных критериев; оценить зависимость инструментальных диагностических данных и исходов у больных с церебральным инсультом.

Материалы и методы. Нами проведен анализ лечения 211 пациентов в возрасте от 22 до 73 лет (средний возраст составил $47,27 \pm 16,83$ года), из которых было 130 женщин и 81 мужчина, проходивших лечение в отделении неврологической реанимации ГКБ №15 им. О.М. Филатова г. Москвы, переведенных на ИВЛ. Больных с геморрагическим инсультом было 58 человек (11 кровоизлияний в стволовые структуры и 47 в полушария головного мозга), а с инфарктом головного мозга 153 (23 пациента вертебро-базилярной и 130 полушарной локализации инфаркта головного мозга).

Все больные исходно были сопоставимы по тяжести состояния и условно разделены на 2 группы исследования:

- с внутримозговой гематомой (ГИ);
- с инфарктом головного мозга (ИИ).

В первый час от момента поступления всем больным была проведена нейровизуализация головного мозга с применением МРТ/МСКТ, выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) и транскраниальная доплерография. В случаях верификации церебрального инсульта пациенты получали комплексную дифференцированную терапию заболевания, согласно принятых стандартов оказания медицинской помощи больным с мозговым инсультом в г. Москве. Также во время лечения в отделении осуществлялся комплексный мониторинг клинико-инструментальных и лабораторных показателей в динамике. Осуществлялась профилактика и лечение сопутствующих соматических и вторичных гнойно-септических осложнений.

Всем больным независимо от тяжести состояния проводилось стандартное лечение. Проводилась инфузионная терапия с применением 6%-500 мл коллоидного раствора тетраспана или волювена с массовой долей молекулы 130 кДт. Применялась поляризирующая смесь, состоящая из 4%-50 мл раствора калия хлорида, 10%-400 мл раствора глюкозы, раствора магния сульфата 25%-5–10 мл, инсулина 12–15 единиц. Все больные также получали кристаллоидные полиионные растворы, в т. ч. три-соль 400 мл; реамберин 1,5%-500 мл. В качестве антигипоксанта применялся актовегин по 1 000 мг/сут внутри-

венно медленно капельно за период пребывания в нейрореанимации стационара. Также использовались растворы мексидола в дозе 200–250 мг и цераксона 1 000 мг/сут. Все больные на ИВЛ получали зондовое питание – «Нутрикомп Стандарт» или «Нутризон» – 1 500 ккал/сут.

Все больные с внутримозговым кровоизлиянием поступали в стационар в процессе проведения ИВЛ или были переведены на аппарат ИВЛ в первые часы от момента поступления. Пациенты с инфарктом головного мозга были интубированы и переведены на ИВЛ в период с 1-х по 5-е сутки от момента развития церебрального инсульта по мере нарастания дыхательных расстройств. Проводилась ИВЛ больным с распределением по проводимым режимам вентиляции следующим образом: IPPV-83 (39,3%), SIMV-119 (56,3%), VIPAP-7 (3,3%), CPAP-2 (0,9%).

Выживаемость пациентов с церебральным инсультом в результате комплексного лечения и проведения ИВЛ составила 13 (6,1%) человек: с внутримозговой гематомой 5 (2,3%) больных в возрасте от 30 до 70 лет и размером от 21,7 до 56,1 см³; с ишемическим инсультом 8 (3,7%) человек в возрасте от 50 до 80 лет и размером очага от 57,3 до 78,3 см³.

Все 13 выживших больных были переведены на ИВЛ по данным анализов кислотно-основных показателей крови при отсутствии клинических признаков дыхательных расстройств.

С момента поступления в стационар больным проводилась ИВЛ в следующих вспомогательных режимах вентиляции: SIMV-4, VIPAP-7, CPAP-2. Продолжительность ИВЛ у больных с церебральным инсультом различного характера составила от 21 до 32 суток.

Отлучить пациентов от аппарата ИВЛ в более ранние сроки не представлялось возможным по нескольким наиболее вероятным причинам (развитие полинейропатии, слабость дыхательной мускулатуры и дефицит энергетических ресурсов).

Перевод на ИВЛ осуществлялся по следующим причинам:

- прогрессивного нарастания дыхательных нарушений и/или депрессии сознания в 50% случаев;
- нарастания неврологического дефицита и показателей кислотно-основного состояния крови в 50% случаев.

При поступлении в отделение стационара проводилась оценка неврологического дефицита у больных, взятых в исследование по шкале NIH-NINDS и в динамике на 1, 5, 15, 30-е сутки. В *таблице 1* представлены показатели неврологического статуса по шкале NIH-NINDS.

Таблица 1. Динамика очагового неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS (n = 211)

	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	30-е сутки
1-я группа (ГИ)	12,76 ± 5,26	19,81 ± 8,93	21,12 ± 11,21	24,63 ± 8,99
2-я группа (ИИ)	17,46 ± 4,84	17,78 ± 7,61	20,69 ± 10,94	23,78 ± 8,27

По данным представленной таблицы, в группе больных с внутримозговым кровоизлиянием при поступлении балл по шкале NIH-NINDS составлял 12,76 ± 5,26 балла, а к 5-м суткам заболевания – 19,81 ± 8,93 балла. У пациентов с инфарктом головного мозга этот показатель исходно равнялся 17,46 ± 4,84, а к 5-м суткам наблюдения составлял 17,78 ± 7,61 балла. Таким образом, к 5-м суткам мозгового инсульта значимых различий по уровню неврологического дефицита между больными с мозговым инсультом различного характера не было. К 30-м суткам заболевания показатель неврологического статуса у больных с геморрагическим и ишемическим инсультом составлял соответственно: 24,63 ± 8,99 и, 23,78 ± 8,27 балла по шкале NIH-NINDS.

Для оценки показателей кислотно-основного состояния проводили забор крови у больных: артериальной крови из лучевой артерии, а венозной из подключичной и яремной вен – справа. Показатели кислотно-основного состояния артериальной и венозной крови у больных с мозговым инсультом при поступлении и в динамике отражены в *таблицах 2–4*.

Из *таблицы 2* следует, что пациенты исследования по уровню pH достоверных различий с момента поступления не имели. Исходно в 1-е сутки поступления в стационар показатель pH составлял от 7,313 до 7,58. К 5-м суткам заболевания у больных различий в показателях pH крови не было отмечено, что составило от 7,131 до 7,581. Показатели как венозной, так и артериальной крови имели смещение по уровню pH в сторону ацидоза. В дальнейшем – на 15-е и 30-е сутки – показатели pH коррелировали с показателями 5 суток пребывания в стационаре.

Таблица 2. Показатели pH артериальной и венозной крови (n = 211)

ВЕНА				
ИВЛ	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	30-е сутки
ИИ	7,335 ± 0,222	7,353 ± 0,222	7,346 ± 0,234	7,354 ± 0,233
ГИ	7,336 ± 0,223	7,348 ± 0,226	7,348 ± 0,231	7,352 ± 0,237
АРТЕРИЯ				
ИВЛ	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	30-е сутки
ИИ	7,345 ± 0,221	7,349 ± 0,223	7,366 ± 0,229	7,360 ± 0,233
ГИ	7,348 ± 0,220	7,354 ± 0,227	7,368 ± 0,230	7,362 ± 0,238

Оценка уровня лактата артериальной и венозной крови проводилась при поступлении в стационар и в динамике. Динамика показателя лактата представлена в *таблице 3*.

По представленным данным *таблицы 3* можно видеть, что у большого числа больных с церебральным инсультом в течение всего времени пребывания в стационаре уровень лактата превышал предельно допустимые значения. При поступлении в стационар он колебался от 0,84 до

Таблица 3. Показатели лактата артериальной и венозной крови (n = 211)

ВЕНА				
ИВЛ	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	30-е сутки
ИИ	2,83 ± 0,59	2,73 ± 0,48	2,63 ± 0,51	2,77 ± 0,73
ГИ	2,74 ± 0,62	2,66 ± 0,50	2,46 ± 0,66	2,82 ± 0,81
АРТЕРИЯ				
ИВЛ	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	30-е сутки
ИИ	1,83 ± 0,87	1,92 ± 0,76	1,96 ± 0,74	1,77 ± 0,86
ГИ	1,75 ± 0,91	1,86 ± 0,89	1,89 ± 0,81	1,83 ± 0,98

3,36 ммоль/л. К 30-му дню заболевания/смерти эти показатели коррелировали с данными при поступлении в стационар и составляли от 0,91 до 3,63 ммоль/л. Высокие цифры лактата (норма до 1,6 ммоль/л) крови говорят о степени выраженности оксидантного стресса и наличии энергодифицита у больного. Отсутствие возможности утилизировать лактат, который является конечным продуктом окисления глюкозы крови, объясняет тенденцию организма к «закислению» плазмы крови.

При поступлении в стационар у всех больных была выявлена гипергликемия, которая составляла от 6,38 до 13,8 ммоль/л в анализах крови не только у больных с сахарным диабетом, но и у пациентов с отсутствием в анамнезе гипергликемии.

В *таблице 4* представлены данные показателей гипергликемии за время пребывания больных на ИВЛ.

Таблица 4. Показатели уровня глюкозы артериальной и венозной крови (n = 211)

ВЕНА				
ИВЛ	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	30-е сутки
ИИ	9,25 ± 2,87	10,93 ± 3,83	11,35 ± 3,10	11,92 ± 3,97
ГИ	9,61 ± 2,88	9,44 ± 3,62	10,25 ± 4,78	10,91 ± 4,33
АРТЕРИЯ				
ИВЛ	1-е сутки	5-е сутки	15-е сутки	30-е сутки
ИИ	11,86 ± 2,63	11,82 ± 4,84	12,49 ± 4,28	11,86 ± 4,87
ГИ	11,65 ± 2,65	12,35 ± 3,66	13,21 ± 5,52	11,53 ± 4,73

Из данных *таблицы 4* следует, что показатели глюкозы крови у больных с мозговым инсультом, на всем этапе лечения в нейрореанимации также превышали верхние границы нормы. В 1-е сутки заболевания при поступлении у больных группы исследования уровень глюкозы составлял от 6,38 до 16,49 ммоль/л. К 30-му дню заболевания/смерти гипергликемия у исследуемых составляла от 6,57 до 16,72 ммоль/л.

Из данных *таблицы 5* следует, что в структуре переведенных на ИВЛ по данным ДС БЦА преобладали пациенты с поражением внутренней сонной артерии (51 пациент – 39%). Летальность у пациентов с ИИ на фоне окклюзии средней мозговой артерии (СМА), переведенных на ИВЛ, составила 100%; выживаемость остальных пациентов (8 пациентов – 3,7%) не зависела от локализации поражения каротидного и базилярного бассейна.

Как известно, при любой стрессовой ситуации (травма, шок, инсульт и др.) организм человека расщепляет гликоген (в печени, мышцах) и производит выброс глюкозы в кровь. Однако у больных на ИВЛ по причине недостатка энергии в организме больных и клетках головного мозга усвоение глюкозы не происходило.

Выводы:

1. Выживаемость тяжелых больных с церебральным инсультом на ИВЛ определяется в период после 21 суток от момента заболевания и пребывания на ИВЛ, обеспечена индивидуальными особенностями организма человека на фоне минимальной сохранности компенсаторно-приспособительных реакций, относительно небольших объемов очага церебрального инсульта.
2. Наиболее прогностически неблагоприятными, исходя из инструментальных данных, являлись пациенты с ишемическим инсультом на фоне окклюзии средней мозговой артерии; выживаемость остальных пациентов (8 пациентов – 3,7%) не зависела от локализации поражения каротидного и базилярного бассейна.
3. Особенности режимов и сроки перевода на ИВЛ, как и ее длительность, зависят в т. ч. от ряда факторов, основными из которых являются: размер и характер очага инсульта, его локализация, возраст больного, сопутствующая соматическая патология, наличие энергетических ресурсов.
4. Смещение уровня рН крови в сторону ацидоза говорит о грубом нарушении параметров гомеостаза организма больного, отсутствии компенсаторных возможностей и/или репаративных резервов.

Таблица 5. Локализация поражения по данным ДС БЦА и выживаемость после ИВЛ у пациентов с ИИ (n = 153)

Локализация гемодинамически значимого поражения	% от общего количества переведенных на ИВЛ	% выживаемости при переводе на ИВЛ
Общая сонная артерия	3	1,2
Внутренняя сонная артерия	44	0,7
Общая сонная + внутренняя сонная артерия	27	0,9
Средняя мозговая артерия	11	0*
Позвоночная артерия	15	0,9
Всего	100	3,7

* p < 0,05.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая представленные выше результаты проведенного исследования, следует максимально рано переводить больных на вспомогательную вентиляцию/ИВЛ с применением в комплексной терапии препаратов антиоксидантов и антигипоксантов для оптимальной коррекции расстройств патохимических процессов в головном мозге, в т. ч.: перекисного окисления липидов, оксидантного стресса, для повышения реактив-

ности ЦНС, стимуляции компенсаторно-репаративных процессов, а не только при наличии клинической картины дыхательной недостаточности, но прежде всего при выраженности неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS от 12 баллов, при сочетании гипергликемии и лактат-ацидоза.

Для создания полноценного алгоритма и формулирования показаний для перевода больных на вспомогательную вентиляцию/ИВЛ требуется проведение полноценного многоцентрового исследования.



ЛИТЕРАТУРА

- Верещагин Н.В., Суслина З.А., Пирадов М.А. Принципы диагностики и лечения больных с острыми ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *Атмосфера, Нервные болезни*, 2002, 1: 8-14. / Vereschagin N.V., Suslina Z.A., Piradov M.A. Principles of diagnosis and therapy of patients with acute cerebrovascular disturbances. *Atmosfera, Nervnye Bolezni*, 2002, 1: 8-14.
- Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Лечение инсульта. Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения, *Медицинская газета*, 1999, 43. / Vereschagin N.V., Piradov M.A. Therapy of stroke. Intensive therapy of acute cerebrovascular disturbances, *Meditsinskaya Gazeta*, 1999, 43.
- Григорова И.А., Тесленко О.А., Григоров С.Н. Харьковский национальный медицинский университет. Кардиогенные инсульты. Клинико-патогенетические, терапевтические и профилактические особенности. *Международный неврологический журнал*, 2015, 1(71). / Grigorova I.A., Teslenko O.A., Grigorov S.N. Kharkov National Medical University. Cardiogenic strokes. Clinical pathogenetic, therapeutic and preventive peculiarities. *Mezhdunarodny Neurologichesky Zhurnal*, 2015, 1(71).
- Заутнер Н.А., Ваизова О.Е., Алифирова В.М. Клинический опыт применения цитиколина при ишемическом инсульте. *Неврологический журнал*, 2014, 19(1). / Zautner N.A., Vaizova O.E., Alifirova V.M. Clinical experience of citikoline application at ischemic stroke. *Neurologicheskii Zhurnal*, 2014, 19 (1).
- Пирадов М.А., Румянцева С.А. Синдром полиорганной недостаточности при инсульте, тезисы всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии», 2003, СПб. С. 328. / Piradov M.A., Rumyantseva S.A. Multi-organ failure in case of stroke, theses of All-Russian Scientific and Practical Conference Urgent Issues of Modern Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 2003, SPb, p. 328
- Попова Л.М., Сидоровская М.Д. Нарушения центральной регуляции дыхания при мозговом инсульте, в кн.: Сосудистая патология головного мозга, материалы 3-й совместной научной сессии с участием неврологов социалистических стран, М., 1966. С.142-145. / Popova L.M., Sidorovskaya M.D. Disturbances of central respiratory regulation at cerebral stroke, in book: Vascular cerebral pathology, materials of the 3d joint scientific session with participation of socialist country neurologists. М, 1966. P. 142-145.
- Расулова Х.А. Некоторые молекулярные механизмы развития ишемического инсульта. *Международный медицинский журнал, Неврология*, 2013, 3. / Rasulova H.A. Some molecular mechanisms of ischemic stroke. *Mezhdunarodny Meditsinsky Zhurnal, Neurologia*, 2013, 3.
- Румянцева С.А., Федин А.И., Афанасьев В.В., Елисеев Е.В., Мартынов М.Ю., Силина Е.В., Голузова Ю.Н. Алгоритмы терапии острого инсульта, Материалы XII Международной конференции «Актуальные вопросы в неврологии», г. Судак, 25–28 апреля 2010, Киев, 2010, 304 с. С.57-63. / Rumyantseva S.A., Fedin A.I., Afanasiev V.V., Eliseev E.V., Martynov M.Y., Silina E.V., Golouzova Y.N. Algorithms of acute stroke therapy, Materials of XII International Conference Urgent Issues in Neurology, Sudak, April 25-28, 2010, Kiev, 2010, 304 p., p. 57-63.
- Рябинкина Ю.В., Гулевская Т.С., Пирадов М.А. Патология органов дыхания при тяжелых формах геморрагического инсульта в условиях нейрореанимации, Человек и лекарство, XI Российский национальный конгресс, тезисы докладов, М., 2004, с. 623. / Ryabinkina Y.V., Gulevskaya T.S., Piradov M.A. Pathology of respiratory organs at grave forms of hemorrhagic stroke in conditions of neuro rehabilitation, Man and drug, XI Russian National Congress, theses of reports, М., 2004, p. 623.
- Сепсис в начале XXI века, РАСХИ, практическое руководство. М.: НЦССХ им. Бакулева РАМН, 2004: 82-83. / Sepsis at the beginning of XXI century, Russian Association of Surgical Infection Specialists, practical guidance. М.: Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery of RAMS, 2004: 82-83.
- Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2013, 5: 4-10. / Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in Russia based on results of territorial and population register (2009-2010). *Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii im. S.S. Korsakov*, 2013, 5: 4-10.
- Чазова И.Е., Дмитриев В.В., РК НПК Минздрава РФ. Предотвращение повторного инсульта возможно, (результаты исследования PROGRESS). *Артериальная гипертензия*, 2001, 1(10): 3-6. / Chazova I.E., Dmitriev V.V., Russian Cardiological Scientific and Research Complex of the Ministry of Health of Russia. Prevention of repeated stroke is possible (PROGRESS study results). *Arterialnaya gipertenziya*, 2001, 1 (10): 3-6.
- Френкель С.Н. Легочные осложнения при острых нарушениях мозгового кровообращения, тезисы докладов «Терминальные состояния при поражениях головного мозга», Минск, 1967, с. 58-60. / Frenkel S.N. Pulmonary complications at acute cerebral disturbances, abstracts of reports Terminal States at Cerebral Affections, Minsk, 1967, p. 58-60
- Шишкина А.А. Особенности течения гнойно-воспалительных осложнений при инсульте и их иммунокоррекция: автореф. дис. канд. мед. наук, 2005, с. 18. / Shishkina A.A. Peculiarities of the course of purulent and inflammatory complications at stroke and their immune correction: abstract from thesis of PhD in medicine, 2005, p. 18
- Abe K, Kogure K, Yamamoto H et al. *J Neurochem*, 1987, 48: 503-509.
- Butcher SP, Bullock R, Graham DI et al. *Stroke*, 1990, 21: 1727-1733.
- Chan P.K. Cerebral Ischemia (Wolfgang Walz ed.). New Jersey, Totowa, Humana Press, 1999: 105-125.
- Harmsen P, Rosengren A, Tsipogianni A, Wilhelmson L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke*, 1990, 21: 223-229.
- Harris RJ, Symon LJ. Cerebral Blood Flow Metabolism. *Stroke*. 1984, 4: 178-186.

*А*билейный **XX ФОРУМ** **«НАЦИОНАЛЬНЫЕ ДНИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ РОССИИ – 2016»**

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**«КОНСОЛИДАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЫ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ:
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИННОВАЦИИ,
ЛАБОРАТОРНАЯ ИНДУСТРИЯ»**

**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
«ИНТЕРЛАБДИАГНОСТИКА – 2016»**



www.mma-expo.ru/lab/

При участии Российского научного общества иммунологов, Научного общества нефрологов России, Национального научного общества инфекционистов, Научного общества «Клиническая гемостазиология», Национальной академии микологии

ММА-ЭКСПО
+7 (495) 505-10-21
+7 (495) 532-97-76
mmaexpo@mma-expo.ru
www.mma-expo.ru

14 – 16 сентября 2016 года
Спорткомплекс «Олимпийский»
Москва, Олимпийский проспект, 16

ПЯТЬ ПРИЧИН НАЗНАЧИТЬ МАКРОЛИДЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛОР-ОРГАНОВ

К макролидам относятся антибиотики, химическая структура которых содержит макроциклическое лактонное кольцо. Макролиды имеют ряд преимуществ перед антибиотиками других групп. Они проявляют высокую антибактериальную активность в отношении внутриклеточных возбудителей, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукорегулирующим эффектами. В статье представлено пять причин, по которым макролиды могут быть назначены при заболеваниях ЛОР-органов: перекрестная аллергия к антибиотикам пенициллинового ряда; сочетание воспалительной патологии верхних дыхательных путей и уха с аллергическими заболеваниями; инфекции, вызванные атипичными микроорганизмами (хламидии, микоплазма и пр.); болезни ЛОР-органов, характеризующиеся формированием биопленок микроорганизмов; хронические риносинуситы с полипами или без них, отличающиеся упорным течением с частыми рецидивами и малой эффективностью хирургического лечения.

Ключевые слова: макролиды, азитромицин, Азитрал, болезни ЛОР-органов.

V.V. SHILENKOVA, MD, Prof., Yaroslavl State Medical University
FIVE REASONS TO PRESCRIBE A MACROLIDE FOR ENT DISEASE

Macrolides are antibiotics the chemical structure of which has a macrocyclic lactone ring. Macrolides have several advantages over other groups of antibiotics. They are characterized by high antibacterial activity against intracellular pathogens and have anti-inflammatory, immunomodulatory effects and regulate the mucus. The article names five reasons to prescribe macrolides for diseases of the upper respiratory tract: cross sensitivity to penicillin antibiotics; combination of inflammatory disease of the upper respiratory tract and ear with allergic disease; infections caused by atypical microorganisms (chlamydia, mycoplasma, etc.); upper respiratory tract infection characterized by biofilm formation; chronic rhinosinusitis with or without polyps, with persistent course, frequent relapses and low efficiency of surgical treatment.

Keywords: macrolides, azithromycin, Azitral, diseases of the upper respiratory tract.

Макролиды представляют собой особый класс антибиотиков, в основе химической структуры которых лежит макроциклическое лактонное кольцо. Различают природные макролиды (к ним относятся эритромицин, спирамицин, джозамицин, мидекамицин) и полусинтетические (klarитромицин, азитромицин, мидекамина ацетат, рокситромицин). В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце эти антибиотики подразделяются на 14-членные (эритромицин, klarитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные макролиды (джозамицин, спирамицин мидекамицин) [1].

Первым антибиотиком, с которого началась история класса макролидов, стал эритромицин. Он был выделен из почвенного гриба актиномицета *Streptomyces erythreus* сотрудниками американской фармацевтической компании «Эли Лилли» под руководством Мак-Гира в 1952 г. В дальнейшем были получены или синтезированы другие макролиды, химическая формула которых в принципе основана на формуле эритромицина. У klarитромицина и рокситромицина модифицированы боковые цепи лактонного кольца. Например, в составе klarитромицина водород гидроксильной группы заменен на металную группу. У азитромицина в состав лактонного кольца добавлен атом азота. Именно благодаря такой структуре klarитромицин и азитромицин обладают более широким спектром антибактериальной активности, чем другие макролиды. Кроме того, они устойчи-

вы в кислой среде и отличаются хорошей способностью проникать в ткани.

Макролиды относятся к антибиотикам, которые обладают преимущественно бактериостатическим действием. При этом их эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Однако в высоких концентрациях макролиды способны действовать бактерицидно, в частности на пневмококк, бета-гемолитический стрептококк группы А, а также на возбудителей коклюша и дифтерии.

Интересно, что макролиды способны подавлять пневмолизин, синтезируемый инвазивными штаммами пневмококка. Пневмолизин вызывает цитолитические эффекты, апоптоз в макрофагах, активизирует систему комплемента и нарушает местный иммунитет, что способствует повреждению дыхательных путей и нейронов и ухудшению течения воспалительного процесса

Интересно, что макролиды способны подавлять пневмолизин, синтезируемый инвазивными штаммами пневмококка. Пневмолизин вызывает цитолитические эффекты, апоптоз в макрофагах, активизирует систему комплемента и нарушает местный иммунитет, что способствует повреждению дыхательных путей и нейронов и ухудшению течения воспалительного процесса [2].

Считается, что основная антибактериальная активность макролидов осуществляется в отношении грамположительных кокков, таких как пиогенный стрептококк, пневмококк, золотистый стафилококк, а также внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактерии, легионеллы). Азитромицин, спирамицин, рокситромицин проявляют активность в отношении ряда простейших *T. Gondii* и *Cryptosporidium spp.*, кларитромицин – против *H. pylori* и атипичных микобактерий. В меньшей степени макролиды действуют на моракселлы и анаэробы, а микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем представителям этого класса антибиотиков [1].

Лабораторные исследования, проведенные турецкими учеными, показали, что к азитромицину устойчивы не более чем 3,2% штаммов гемофильной палочки

Что касается гемофильной палочки, то, по данным D. Torumkuneu et al., макролиды проявляют достаточно высокую эффективность – более 90% [3]. Однако активность в отношении этого микроорганизма в большей степени выражена у азитромицина, чем у кларитромицина, несмотря на то, что последний содержит активный метаболит 14-гидроксикларитромицин, который предназначен для усиления его антибактериальной активности. Лабораторные исследования, проведенные турецкими учеными, показали, что к азитромицину устойчивы не более чем 3,2% штаммов гемофильной палочки [4]. Польские исследователи M. Zientara et al. не обнаружили резистентных штаммов гемофильной палочки к азитромицину. В своей работе они обследовали более 200 пациентов с различной патологией верхних дыхательных путей. Материал для бактериологического исследования брали из носоглотки [5].

Уникальность макролидов состоит еще и в том, что, помимо антибактериального действия, они обладают особыми, неантибиотическими эффектами. Прежде всего, к этим эффектам относится мукорегулирующая активность, заключающаяся в способности макролидов ингибировать продукцию муцина. Макролиды блокируют транспортные каналы слизистых оболочек и секрецию хлоридов, следствием чего является улучшение функции мукоцилиарного транспорта слизистых оболочек дыхательных путей [6]. Кроме того, доказано влияние макролидов на генерацию Т-хелперов. Эти препараты продемонстрировали выраженную ингибирующую активность в отношении экспрессии высвобождения TNF- α и интерлейкинов IL-4, IL-5 и IL-6, что свидетельствует об их иммуномодулирующей и противовоспалительной активности [7]. Отмечено, что некоторые макролиды (рокситромицин, эритромицин, джозамицин, спирамицин) влияют на хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов и повышают их фагоцитарную активность [8].

Макролиды оказывают влияние на нефагоцитирующую клетку, что повышает защитную функцию мерцательного эпителия дыхательных путей от повреждающего действия фагоцитирующих клеток. Кроме того, они препятствуют адгезии и колонизации патогенных микроорганизмов на поверхности эпителиальных клеток. Антибиотики данного семейства значительно ослабляют роль эозинофилов в воспалении, ускоряя их апоптоз и ограничивая продукцию этими клетками хемокинов и адгезивных молекул.

Макролиды способны проникать в гранулоциты, макрофаги и клетки различных тканей организма человека. Накопление их в фибробластах, полиморфноядерных гранулоцитах и макрофагах способствует повышению фагоцитарной активности последних. Результаты фармакокинетических исследований показали, что при применении кларитромицина его концентрация в тканях в несколько раз превышает содержание в сыворотке крови, в частности, в бронхиальном секрете – в 3 раза, в среднем ухе – в 9 раз, в легочной ткани – в 29 раз, в слизистой оболочке полости носа – в 27 раз, в небных миндалинах – в более чем 300 раз [9].

Еще одно преимущество макролидов состоит в том, что они относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Так, диарея – одно из частых осложнений приема антибактериальных препаратов, как правило, встречается не более чем в 6% случаев, носит характер легкого течения и не требует отмены лекарственного средства [10].

Макролиды привлекательны еще и с позиции постантибиотического эффекта. Их действие в отношении подавления роста бактерий продолжается достаточно длительное время после прекращения приема. [11].

Макролиды блокируют транспортные каналы слизистых оболочек и секрецию хлоридов, следствием чего является улучшение функции мукоцилиарного транспорта слизистых оболочек дыхательных путей

В последние годы наметилась тенденция к росту резистентности причинно-значимых бактерий к макролидам. Вероятность носительства антибиотикорезистентного штамма пневмококка определяется факторами риска, к которым относятся недавнее применение антибиотиков, наличие сопутствующих заболеваний, ранний детский или пожилой возраст, посещение детьми детских учреждений дневного пребывания, обилие контактов с людьми, внутрисемейная передача, проживание в домах-интернатах и домах ухода за престарелыми и тяжелобольными [12]. Особенно серьезной эта проблема стала в странах Западной Европы. Уровень штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, в Испании достигает 37%, во Франции – 58%. В России ситуация с антибиотикорезистентностью не столь критична. Можно считать, что на настоящий момент количество резистентных к макролидам штаммов пневмококка в нашей стране не превышает

1,5%. Это можно объяснить целым рядом причин, одной из которых является ограничение использования антибиотиков при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей [13]. Тем не менее макролиды по-прежнему остаются препаратами второй линии терапии заболеваний ЛОР-органов, уступая амоксициллину и защищенным пенициллинам. В связи с этим необходимо представить, по крайней мере, несколько причин, по которым макролиды могут быть назначены в оториноларингологической практике.

В настоящее время известно, что многие микроорганизмы, в т. ч. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, считающиеся причинно-значимыми в развитии патологии ЛОР-органов, способны образовывать в организме человека биопленки

Первая причина для приоритетного назначения макролидов – сенсibilизация к препаратам пенициллинового ряда, поскольку к ним не развивается перекрестная аллергия. Аллергизирующие свойства антибиотиков препятствуют применению их у пациентов с аллергическими заболеваниями. Наиболее распространенной ситуацией является развитие риносинусита или среднего отита у больных, страдающих аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой. Противовоспалительные свойства макролидов, широкий спектр действия в сочетании с низкой природной аллергенностью предоставляют возможность широкого использования их в данных случаях [13]. И это второе предназначение для антибиотиков класса макролидов.

Третье показание для назначения макролидов – инфекции, вызванные атипичными микроорганизмами. В литературе имеется достаточно доказательств, свидетельствующих о роли хламидий, микоплазмы и бактериоидов в развитии заболеваний верхних дыхательных путей. Считается, что от 3 до 14% случаев банального рецидивирующего тонзиллофарингита может быть вызвано *Mycoplasma pneumoniae*. Гораздо реже, в 3–8% случаев, значимым этиологическим фактором заболевания является *Chlamydia pneumoniae* [14, 15]. Атипичные бактерии чаще обнаруживаются у иммунокомпрометированных пациентов, у детей с лимфатической конституцией, с перемежающейся, рецидивирующей инфекцией нижних и верхних дыхательных путей [11]. Однако мнение ученых в отношении значимости атипичных бактерий для патогенеза болезней верхних дыхательных путей крайне противоречивы. Так, по данным В.И. Линькова с соавт., *Chlamydia pneumoniae* при хроническом аденоидите встречается в 44,3% случаев, при хроническом тонзиллите – в 41,7%, при гипертрофии небных миндалин – в 42,8%, при хронической патологии полости носа – в 39%, а при исследовании мазков со слизистой оболочки задней стенки глотки бактерия обнаруживается в 45% случаев [16]. По данным G.L. Piacentini et al., идентификация *Chlamydia pneumoniae* в ткани глоточной и небных минда-

лин при хроническом воспалении в детском возрасте не превышает 18,2% [17].

В настоящее время известно, что многие микроорганизмы, в т. ч. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, считающиеся причинно-значимыми в развитии патологии ЛОР-органов, способны образовывать в организме человека биопленки [18]. При хронических заболеваниях слизистых оболочек полости носа, носоглотки и уха биопленки обнаруживаются примерно в 57,5% случаев [19]. Биопленки представляют собой высокоорганизованные сообщества, защищенные от различных воздействий межклеточным матриксом. В состав матрикса входят белки, полисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты. Бактерии внутри биопленки, в отличие от отдельных, планктонных, форм, обладают повышенной выживаемостью при воздействии различных аггессоров: антисептических и антибактериальных средств, факторов иммунной защиты. Формирование биопленок приводит к хронизации патологического процесса в зоне воспаления и неэффективности антибиотикотерапии [20]. Макролиды препятствуют адгезии бактерий на слизистые оболочки и способны воздействовать на микроорганизмы, культивируемые внутри клеток и биопленок. И это четвертое показание для применения макролидов. По данным зарубежных авторов, большей активностью в этом отношении обладают эритромицин и азитромицин [21].

Азитромицин является первым из полусинтетических антибиотиков подкласса азалидов. Он синтезирован в результате модификации 14-членных макролидов путем включения атома азота в лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода, в результате кольцо превратилось в 15-членное. Благодаря этому кислотоустойчивость препарата выше таковой у эритромицина в 300 раз. Азитромицин выпускается под различными торговыми названиями. Одним из наиболее известных является Азитрал.

Бактерии внутри биопленки, в отличие от отдельных, планктонных форм, обладают повышенной выживаемостью при воздействии различных аггессоров: антисептических и антибактериальных средств, факторов иммунной защиты

Азитрал (Shreya Life Sciences) имеет широкие показания для применения: инфекции ЛОР-органов и нижних дыхательных путей (бактериальный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит, бактериальный бронхит, пневмония), инфекции, передающиеся половым путем (хламидийный уретрит и/или цервицит), заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы), болезнь Лайма. Препарат стабилен в кислой среде желудка, обладает высокой липофильностью, что обеспечивает лучшее всасывание в отличие от эритромици-

на. Биодоступность Азитрала составляет 37%. Он быстро проникает в ткани, создавая высокие и стабильные концентрации, которые в 10–15 раз превышают содержание его в плазме. Такая способность препарата определяет высокие показатели МПК90 для чувствительных микроорганизмов. После распределения в тканях значительная часть Азитрала поглощается фагоцитами, не влияя на их функцию, и транспортируется к очагу инфекции. В очаге воспаления препарат высвобождается в ответ на присутствие бактерий. Концентрация Азитрала в очагах инфекции на 24–34% выше, чем в здоровых тканях. Причем Азитрал сохраняется в очаге воспаления в течение 5–7 дней после приема последней дозы. Кроме того, Азитрал обладает длительным периодом полувыведения, поэтому достаточным является однократный прием в сутки, что повышает комплаентность терапии.

После распределения в тканях значительная часть Азитрала поглощается фагоцитами, не влияя на их функцию, и транспортируется к очагу инфекции

В одном из клинических исследований, проведенных в России, было показано, что Азитрал при стандартном дозировании таблетированной формы 500 мг однократно в первые сутки и 250 мг однократно в последующие четверо суток способствовал снижению выраженности субъективных и объективных симптомов у 18 больных острым верхнечелюстным синуситом из 20 включенных в исследование. Эффективность Азитрала подтверждена данными анализа субъективной симптоматики заболевания, лабораторными исследованиями, показателями мукоцилиарного транспорта, контрольным рентгенологическим и ультразвуковым обследованием околоносовых пазух. При этом ни в одном случае не было зарегистрировано нежелательных побочных проявлений и аллергических реакций [22, 23].

Следующее, пятое предназначение макролидов – терапия т. н. трудных риносинуситов. К этой категории относятся воспалительные заболевания околоносовых пазух, отличающиеся длительным, упорным течением с частыми рецидивами и малой эффективностью хирургического лечения. В настоящее время принято выделять две формы хронических риносинуситов: без полипов и с полипами. В отношении этиопатогенеза хронического риносинусита единого мнения до сих пор не существует. В основе развития этого заболевания лежат местные и системные факторы, приводящие к стойкому воспалению слизистой оболочки полости носа: анатомические аномалии и деформации внутриносовых структур, вирусы, бактерии, грибы, нарушение метаболизма арахидоновой кислоты, генетические заболевания (муковисцидоз, синдром Картагенера) и пр.

В лечении хронического риносинусита используются медикаментозные средства и хирургические методы. Однако операция не всегда является гарантией излечи-

АЗИТРАЛ

АЗИТРОМИЦИН

КАПСУЛЫ 250 И 500 МГ

✓ ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ
И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

✓ ДОКАЗАННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ

✓ ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ

ТРИ ВЕРНЫХ ШАГА



- ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ
- КУРС ЛЕЧЕНИЯ – 3 ДНЯ
- ДОСТУПНАЯ ЦЕНА

РЕКЛАМА
РУ-П №014163/01
от 15.12.2011
ЛС-001242 от 26.12.2011

SHREYA
LIFE SCIENCES

www.shreyalife.com

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

вания больного от этого заболевания. Обострения хронического риносинусита возможны даже после виртуозно выполненного хирургического вмешательства. Поэтому на современном этапе большое внимание уделяется консервативному лечению, в частности назначению макролидов, которые, помимо антибактериального действия, оказывают еще и противовоспалительный эффект. Способность этих препаратов подавлять эозинофильное и нейтрофильное воспаление, нарушать формирование биопленок легла в основу длительных (3–6 мес.) курсов низких доз макролидов в случаях хронического риноси-

нусита с полипами или без них. Пролонгированный прием макролидов рекомендуется и в качестве профилактики роста полипов в полости носа после хирургических вмешательств на околоносовых пазухах.

В заключение следует отметить, что у макролидов обнаружено еще одно уникальное свойство – способность воздействовать на вирусы. [24]. Однако необходимо понимать, что полученные в эксперименте данные не означают, что макролиды следует назначать для лечения вирусных заболеваний. Основным предназначением препаратов остается бактериальная инфекция.



ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2002. 350 с. / Practical guidance on anti-infective chemotherapy. Ed. by Strachunskiy L.S., Belousov Y.B., Kozlov S.N. Smolensk: IACMAC, 2002. 350 p.
2. Marriott HM, Mitchell TJ, Dockrell DH. Pneumolysin: A double-edged sword during the host-pathogen interaction. *Current Molecular Medicine*, 2008, 8: 497-509.
3. Torumkunev D, Gur D, Soyletir G, Gurler N, Aktas Z, Sener B, Tunger A, Bayramoglu G, Koksali I, Yalcin AN, Tanriver Y, Morrissey I, Barker K. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2002-09 in Turkey. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, 71(1): 185-191. doi: 10.1093/jac/dkw067.
4. Uncu H, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. In vitro resistance rates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* clinical isolates to the antibiotics used in therapy. *Mikrobiyol. Bul.*, 2007, 41(3): 441-446.
5. Zientara M, Rudy M, Nowakowska M, Martirosian G. Nosopharyngeal microflora in ambulatory treated children and adults with upper respiratory tract infections. *Med. Dosw. Mikrobiol.*, 2006, 58(3): 239-245.
6. Kaneko Y, Yanagihara K, Seki M, Kuroki M, Miyazaki Y, Hirakata Y, Mukae H, Tomono K, Kadota J, Kohno S. Clarithromycin inhibits overproduction of muc5ac core protein in murine model of diffuse panbronchiolitis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2003, 285(4): 847-853.
7. Morikawa K, Zhang J, Nonaka M, Morikawa S. Modulatory effect of macrolide antibiotics on the Th1- and Th2-type cytokine production. *Int. J. of Antimicrobial Agents*, 2002, 19(1): 53-59.
8. Morikawa K, Watabe H, Araaka A, Morikawa S. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 1996, 40(6): 1366-1370.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, «Русич». 1998: 304. / Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice. Smolensk, «Русич». 1998: 304.
10. Gotfried MH. Clarithromycin (Biaxin) extended-release tablet: a therapeutic review. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2003, 1(1): 9-20.
11. Гаращенко Т.И. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей. *PMЖ*, 2001, 19: 812-816. / Garaschenko T.I. Macrolides in the treatment of acute tonsillitis and its complications in children. *RMZ*, 2001, 19: 812-816.
12. Cillóniz C, Ardanuy C, Vila J, Torres A. What is the clinical relevance of drug-resistant pneumococcus? *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2016, 22(3): 227-234. doi: 10.1097/MCP.0000000000000262.
13. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М., 2009: 25. / Lopatin A.S., Svistushkin A.M. Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment approach. *Clinical guidelines*. М., 2009: 25.
14. Почуева Т.В., Ямпольская Е.Е. Особенности микробиологического статуса небных миндалин у детей с сопутствующим кариесом. *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*, 2014, 20(3): 104-110. / Pochueva T.V., Yampol'skaya E.E. The specific microbiological status of the tonsils in children with concomitant caries. *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*, 2014, 20 (3): 104-110.
15. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases. Book chapter Pharyngitis. 2014: 753-759.
16. Линьков В.И., Цурикова Г.П., Чурилина И.Е. и др. Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки. *Новости отоларингологии и логопатологии*, 1995, 3(4): 146. / Lin'kov V.I., Tsurikova G.P., Churilina I.E. et al. The role of chlamydial infection in the development of chronic inflammatory diseases of the pharynx. *Novosti Otolaryngologii i Logopatologii*, 1995, 3(4): 146.
17. Piacentini GL, Peroni DG, Blasi F, Pescoldereung L, Goller P, Gallmetzer L, Drago L, Bodini A, Boner AL. Atypical bacteria in adenoids and tonsils of children requiring adenotonsillectomy. *Acta Otolaryngol*, 2010, 130(5): 620-625.
18. Hoa M, Tomovic S, Nistico L, Hall-Stoodley L, Stoodley P, Sachdeva L, Berk R, Coticchia JM. Identification of adenoid biofilms with middle ear pathogens in otitis-prone children utilizing SEM and FIS. *Int. J. of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2009, 73: 1242-1248. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.05.016.
19. Calò L, Passali GC, Galli J, Fadda G, Paludetti G. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways. *Adv. Otorhinolaryngol.*, 2011, 72: 93-96. doi: 10.1159/000324622.
20. Винникова Н.В., Трофименко С.Л., Дударев И.В. К патогенезу хронического полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология. Приложение*, 2016: 42-44. / Vinnikova N.V., Trofimenko S.L., Dudarev I.V. The pathogenesis of chronic polypoid rhinosinusitis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya. Supplement*, 2016: 42-44.
21. Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 43(11): 1398-1406.
22. Овчинников Ю.М. Отчет об эффективности и безопасности использования препарата Азитрал (Азитромицин) в лечении больных с острым и обострением хронического гнойного риносинусита и острого среднего отита. 2005: 23. / Ovchinnikov Y.M. Report on the effectiveness and safety of Azitral (Azithromycin) in the treatment of patients with acute and exacerbated chronic suppurative rhinosinusitis and acute otitis media. 2005: 23.
23. Морозова С.В., Мельник С.М. Применение препарата Азитрал для лечения хронического риносинусита в практике оториноларинголога. *PMЖ*, 2011, 31: 1976-1979. / Morozova S.V., Mel'nik S.M. Use of Azitral for the treatment of chronic rhinosinusitis in ENT practice. *RMZ*, 2011, 31: 1976-1979.
24. Miyamoto D, Hasegawa S, Sriwilaijaroen N, Yingsakmongkon S, Hiramatsu H, Takahashi T, Hidari K, Guo CT, Sakano Y, Suzuki T, Suzuki Y. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 2008, 31(2): 217-222.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОСТРОГО РИНИТА

В статье изложены современные представления об этиологии и патогенезе острого ринита, рассмотрены различные варианты терапии, охарактеризованы наиболее часто применяемые лекарственные препараты. Даны практические рекомендации по применению топических препаратов для лечения острого ринита (Отривин®).

Ключевые слова: острый ринит, лечение, деконгестанты, ксилометазолин, Отривин®.

A.I. KRYUKOV, MD, Prof., KUNELSKAYA N.L., MD, Prof., G.N. IZOTOVA, PhD in medicine, GUROV A.V., MD, Prof., M.A. YUSHKINA, S.A. SOKOLOV
 Sverzhovsky Scientific and Research Otolaryngology Clinical Institute of the Moscow Healthcare Department
 APPROACHES TO ACUTE RHINITIS THERAPY

The article deals with modern ideas about etiology and pathogenesis of acute rhinitis, various therapeutic options are considered, the most frequently used pharmaceuticals are characterized. Practical guidance on application of topic drugs (Otrivin) for acute rhinitis therapy is provided.

Keywords: acute rhinitis, therapy, decongestants, xylomethazoline, Otrivin®.

Как известно, острый ринит (ОР) является острым воспалением слизистой оболочки полости носа и сопровождается затруднением носового дыхания, выделениями из полости носа, ощущением зуда, приступами чихания и снижением обоняния [1, 4].

Полость носа является начальным отделом дыхательных путей и выполняет важные функции, способствуя согреванию, увлажнению и защите вдыхаемого воздуха от микроорганизмов. При этом защитная функция слизистой оболочки реализуется посредством мукоцилиарного барьера, представленного многоядным цилиндрическим мерцательным эпителием и покрывающей его слизью, содержащей антимикробные факторы: лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А (sIgA).

Снижение физиологических функций носа обеспечивает возможность адгезии возбудителя на поверхности слизистой оболочки, что приводит к развитию местного, а затем распространенного воспалительного процесса: возникает отек слизистой оболочки и повышенная секреция слизи. Таким образом, развивается острый ринит, одним из наиболее неприятных проявлений которого является нарушение носового дыхания.

Согласно современной классификации выделяют следующие формы ринита [1]:

1. Инфекционный (острый – вирусный, бактериальный, травматический; хронический – специфический, неспецифический).
2. Аллергический (сезонный, круглогодичный, профессиональный).
3. Неаллергический ринит с эозинофильным симптомом.
4. Вазомоторный (медикаментозный, гормональный, идиопатический).
5. Гипертрофический.
6. Атрофический.

Наиболее распространенной формой является инфекционный ринит, сопровождающий ОРВИ. Возбудителями могут быть вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, энтеровирусы, респираторно-синцитиальный вирус. Однако наиболее типичными возбудителями ОР

являются риновирусы, вызывающие до половины всех ОРВИ у взрослых. Бактериальный ОР чаще ассоциирован с *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*. У пациентов с иммунодефицитными состояниями возбудителями ринита могут быть грибы [1, 4, 5].

Попадание на слизистую оболочку полости носа госпитальных штаммов микроорганизмов в условиях нахождения пациента в стационаре может приводить к отсутствию желаемого эффекта [6].

Кроме того, ОР может возникать в результате переохлаждения организма. Доказано, что охлаждение отдельных частей тела (спины, стоп) является мощным рефлекторным стимулом, приводящим к ишемии и понижению температуры слизистой оболочки носа, вазоконстрикции и снижению кровотока в сосудах слизистой. В этих условиях нарушается работа мукоцилиарного транспорта и местного иммунитета, в то время как репликация вирусов значительно усиливается [1, 5].

Развитию ОР способствуют и неблагоприятные изменения газового состава вдыхаемого воздуха, травмы носа и раздражение слизистой оболочки различными химическими веществами.

В развитии клинической картины ОР условно выделяют несколько стадий [1, 4]:

Сухая стадия раздражения продолжается от нескольких часов до 1–2 суток. Вначале появляются ощущения сухости, жжения, щекотания в носу. Одновременно больной отмечает общее недомогание, разбитость, головную боль, субфебрильную температуру. Слизистая оболочка полости носа гиперемизированная, сухая, с инъекцией сосудов. Отделяемое отсутствует.

Стадия серозных выделений характеризуется постепенным нарастанием воспалительных явлений, развитием выраженного отека слизистой оболочки полости носа и появлением значительного количества серозного транссудата. Кроме того, на этой стадии отмечается обильное выделение слизи бокаловидными клетками, и назальный секрет приобретает слизисто-гноенный характер. Стоит отметить также раздражающее действие хлорида натрия и аммиака, входящих в состав транссудата, которое и обуславливает покраснение и жжение кожи в области носа и губ.

Часто пациентов беспокоит и ощущение заложенности уха (ушей), что связано с распространением воспалительного процесса на слуховую трубу.

Общая продолжительность ОР составляет 8–12 дней. В случае нормального состояния местного и общего иммунитета воспалительный процесс проходит не все стадии развития, и насморк может прекратиться через 2–3 дня. Затяжной характер ринита (более 2–3 недель) наблюдается у ослабленных лиц, при наличии хронических очагов инфекции в верхних дыхательных путях, врожденных и приобретенных аномалиях внутриносовых структур [5].

В ряде случаев распространение инфекции из полости носа может носить выраженный характер, приводящий к появлению внутричерепных осложнений [2].

Диагностика ОР в типичных случаях не вызывает затруднений и основана на жалобах больного, анамнезе заболевания и характерных признаках при передней риноскопии. При подозрении на синусит рекомендована обзорная рентгенограмма околоносовых пазух.

При выполнении передней риноскопии необходимо оценить состояние слизистой оболочки полости носа, носовых раковин и носовой перегородки. При этом необходимо обращать внимание на цвет слизистой оболочки, наличие патологического отделяемого и его характер, а также проходимость носовых ходов. При возможности оптимально проведение эндоскопического исследования полости носа, которое является наиболее информативным методом, позволяющим не только оценить состояние внутриносовых структур, но и выявить возможное вовлечение в патологический процесс тех анатомических образований, которые располагаются в непосредственной близости. При этом необходимо дифференцировать обнаруженные изменения с вазомоторным, аллергическим и медикаментозным ринитом, а также специфическими ринитами, возникающими при инфекционных заболеваниях (сифилис, гонорея и др.).

Немедикаментозное лечение. С целью воздействия на нервно-рефлекторные реакции в области носа применяют рефлексогенную терапию, в частности УФО стоп (эритемная доза), горячие ножные ванны или горчичники на икроножные области, УФО, УВЧ или диатермию на нос, эндоназальный электрофорез с антигистаминными препаратами [4].

Медикаментозное лечение. Несмотря на то, что клиническая картина ОР, как правило, не характеризуется тяжелым течением, в некоторых случаях ОР сопровождается значительным повышением температуры тела, больному рекомендуется постельный режим. Воздух в помещении должен быть теплым и увлажненным, что уменьшает неприятные ощущения сухости и жжения в носу.

С целью активации неспецифических факторов местной защиты в первой стадии заболевания применяют препараты местного действия: интерфероны, противовирусные иммуноглобулины, лизаты антигенов бактерий. С целью уменьшения концентрации возбудителей на поверхности слизистой оболочки носа применяют ирригационную терапию с использованием солевых растворов, что оправданно и для неспецифической профилактики ОР, и для лечения заболевания независимо от стадии

заболевания. Во второй стадии заболевания применяют препараты серебра – 3–5%-ный раствор колларгола или протаргола, обладающие вяжущими и бактерицидными свойствами. Однако основу медикаментозной терапии при ОР составляет применение сосудосуживающих препаратов, восстанавливающих носовое дыхание, что значительно улучшает самочувствие больного. С этой целью применяют препараты местного действия – симпатомиметики (деконгестанты). К ним относятся ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин, нафазолин и др. По механизму действия большинство сосудосуживающих препаратов являются α -адреномиметиками, причем они могут воздействовать как на α_1 , так и α_2 -рецепторы, регулируя тонус кровеносных сосудов полости носа. Активируя адренергические рецепторы, они вызывают сокращение кавернозной ткани носовых раковин, что приводит к расширению носовых ходов и облегчению носового дыхания.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях отмечено статистически значимое по сравнению с плацебо уменьшение субъективных симптомов назальной обструкции уже после одной дозы деконгестантов, что подтверждалось и существенным снижением резистентности носовой полости [7].

Европейским согласительным документом по диагностике и лечению риносинуситов (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012; (EPOS-2012) для применения при вирусном ОР деконгестанты включены в перечень рекомендованных лекарственных средств. В Рекомендации деконгестанты были включены на основе высоких уровней доказательств – 1a (получены на основании метаанализа рандомизированных контролируемых клинических исследований) и рекомендаций – А (базируются на результатах исследований, относящихся к I категории доказательности и, следовательно, отличающихся наиболее высоким уровнем достоверности).

Однако применение местных сосудосуживающих средств нередко имеет достаточно неприятный побочный эффект – «высушивание слизистой» оболочки носа. Поэтому перспективным является использование средств, которые, наряду с действующим веществом, содержат увлажняющие компоненты, способствующие более равномерному распределению действующего вещества на поверхности слизистой оболочки носа, а следовательно, более длительному лечебному эффекту [8].

Оптимальным сочетанием местного вазоконстрикторного и увлажняющего действия обладает препарат Отривин[®], содержащий ксилометазолина гидрохлорид. Отривин[®] имеет сбалансированный pH, характерный для полости носа, и обладает рядом преимуществ при использовании: высокой эффективностью в отношении снятия заложенности носа без раздражения слизистой и нарушения функции реснитчатого эпителия. Действие препарата наступает в течение нескольких минут и продолжается до 12 ч. Отривин[®] хорошо переносится даже пациентами с чувствительной слизистой оболочкой. Отривин[®] спрей назальный дозированный 0,05%-ный разрешен к применению с 2-летнего возраста, Отривин[®] спрей назальный дозированный 0,1%-ный применяется с 12-летнего возраста.

Необходимо помнить, что данный класс препаратов обладает побочным эффектом, называемым «синдром рикошета». Длительное, более 10 дней, применение данных лекарственных средств приводит к угнетению эндогенной продукции норадреналина и снижению чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к эндогенному норадреналину. Таким образом, снижение тонуса адrenoцепторов сохраняется спустя длительное время после того, как перестала действовать причина, вызвавшая ринит. При этом у пациентов отмечается отек слизистой оболочки, назальная гиперреактивность и изменение гистологического строения слизистой оболочки, т. е. развитие медикаментозного ринита [1]. Следует также отметить, что у больных вазомоторным или аллергическим ринитом, с уже имеющимися явлениями назальной гиперреактивности, вероятность развития медикаментозного ринита с формированием стойкой медикаментозной зависимости резко возрастает и может развиться уже после 5–7 дней применения деконгестантов [1]. Поэтому большинство сосудосуживающих препаратов местного действия не рекомендуется применять более 4 дней. Отличительным свойством Отривина является то, что его можно применять по 3–4 раза в сутки в течение 10 дней.

В случае обильных выделений из носа при ОР хороший эффект демонстрирует назальный спрей Отривин® Комплекс, в состав которого, помимо ксилометазолина, входит ипратропия бромид, обладающий антихолинергическим эффектом. При интраназальном применении Отривин® Комплекс снижает гиперсекрецию желез слизистой оболочки носа за счет конкурентного ингибирования холинергических рецепторов, расположенных в эпителии носовой полости. В терапевтических концентрациях не раздражает слизистую оболочку, не вызывает ее гиперемии. Спрей назальный Отривин® Комплекс показан для симптоматического лечения ринита, сопровождающегося заложенностью носа и ринореей. Эффективен Отривин® Комплекс и в случае аллергического ринита. Препарат может применяться у пациентов старше 18 лет.

Лечение ринита на завершающей стадии предполагает облегчение выведения из полости носа слизисто-гнояного секрета. Для этих целей применяют различные муколитические средства.

Назначение системных антибактериальных средств при развитии клинической картины ОР не показано. Однако, учитывая четкую этапность развития патологического процесса на слизистой оболочке полости носа и появление слизисто-гнояного или гнояного отделяемого при затяжном насморке, а также случаи ОР с изначально бактериальной природой ОР, требуется использовать местные антибактериальные препараты, предотвращающие переход заболевания в хроническую форму, а также распространение воспалительного процесса и развитие осложнений в виде синусита, отита, ларингита и бронхита.

Говоря о профилактике, необходимо помнить, что общественная профилактика ОР складывается из комплекса мероприятий, направленных на устранение риска раз-

вития заболевания. С этой целью регулярно проветривают помещения, поддерживают комфортную температуру и влажность воздуха. Заболевших своевременно изолируют. К мерам индивидуальной профилактики относятся своевременная санация очагов инфекции в полости носа, рта и глотки, занятия физической культурой, закаливание и др.

Прогноз, как правило, благоприятный, но при нерациональном и несвоевременном лечении ОР может перейти в хроническую форму, привести к осложнениям со стороны околоносовых пазух, вызвать воспалительные заболевания среднего уха, глотки, гортани и бронхов.

Данное обстоятельство подтверждает необходимость своевременного и рационального лечения ОР, которое включает применение деконгестантов. При преобладании заложенности носа быстрый и продолжительный эффект обеспечивает использование препарата спрей назальный дозированный Отривин®. Если в симптоматике ОР ведущее место занимают обильные выделения из носа, преимуществами обладает комплексный препарат спрей назальный дозированный Отривин® Комплекс.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А.С. Ринит: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2010. 424 с. / Lopatin A.S. Rhinitis: a guide for physicians. M.: Litterra, 2010. 424 p.
2. Пальчун В.Т., Гуров А.В. Очаговая инфекция и септические состояния в оториноларингологической практике. *Вестник оториноларингологии*, 2009, 6: 63-68. / Palchun V.T., Gurov A.V. Focal infection and septic condition in ENT practice. *Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2009, 6: 63-68.
3. Лучихин Л.А., Григорьев С.Б., Степаненко Т.И. Комбинированный препарат Полидекса с фенилэфрином в лечении больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух. *Вестник оторинолар.*, 1999, 3: 48-49. / Luchikhin L.A., Grigoriev B.S., Stepanenko T.I. Combination drug Polydexa with phenylephrine in the treatment of patients with inflammatory diseases of nose and paranasal sinuses. *Bulletin of Otorhinolaryngology*, 1999, 3: 48-49.
4. Оториноларингология. Клинические рекомендации. Под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова. М.: Геотар-Медиа, 2013. 368 с. / Otorhinolaryngology. Clinical guidelines. Under the editorship of Palchun V.T., Kryukov A.T. M.: GEOTAR-Media, 2013. 368 p.
5. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. Руководство для врачей. М., 2006, 560 с. / Piskunov G.Z., Piskunov S.Z., Clinical Rhinology. Guide for physicians. M., 2006, 560 p.
6. Пальчун В.Т., Кафарская Л.И., Гуров А.В. Проблема госпитальной инфекции в условиях ЛОР-стационара. *Вестник оториноларингологии*, 2005, 6: 4-9. / Palchun V.T., Kafarskaja L. I., Gurov A. V. Problem of hospital infection in the ENT hospital. *Bulletin of otorhinolaryngology*, 2005, 6: 4-9.
7. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007, 24(1). CD001953.
8. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002, 69 с. (11). / Acute respiratory infections in children: treatment and prevention. Scientific-practical program of the Union of Pediatricians of Russia. Moscow: International Fund of Mother and Child Health Protection, 2002, p. 69 (11).



CHRU/CHOTRI/0055/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГлакоСмитКляйн Хелскер»,

РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50

РУ: П N011649/03 от 28.12.2009 (дата переоформления 10.03.2016), П N011649/05 от 11.09.2008, П N011649/04 от 10.09.2008 (дата переоформления 01.03.2016)

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлакоСмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлакоСмитКляйн». Компания «ГлакоСмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

М.А. ЭДЖЕ, к.м.н., А.Ю. ОВЧИННИКОВ, д.м.н., профессор
 Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

СОВРЕМЕННЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РИНИТОМ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

В работе обобщены данные о месте деконгестантов в современных алгоритмах терапии ринита различного генеза, показаны их преимущества и недостатки, а также целесообразность комбинации с препаратами других фармакологических групп, в частности с антихолинергическим средством ипратропия бромидом. Обоснованы показания к применению ксилометазолина в сочетании с ипратропия бромидом. Представлены данные литературы, в которых доказано, что при клиническом использовании комбинированной схемы при равной эффективности устранения заложенности носа достоверно уменьшается ринорея.

Ключевые слова: ринит, заложенность, ринорея, терапия, ксилометазолин, ипратропий.

M.A. EDZHE, PhD in medicine, A.Y. OVCHINNIKOV, MD, Prof.
 MSUMD named after A.I. Evdokimov

MODERN COMBINATION DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF RHINITIS

The paper summarizes findings on the place of decongestants in current treatment approaches for various types of rhinitis, their benefits and disadvantages, as well as feasibility of combination with drugs in other pharmacological groups, in particular with the anticholinergic drug ipratropium bromide. Indications for use of xylometazoline in combination with ipratropium bromide are substantiated. The reviewed literature demonstrates that clinical use of the combination scheme with equal effectiveness in eliminating nasal congestion allows to significantly decrease rhinorrhea.

Keywords: rhinitis, congestion, rhinorrhea, therapy, xylometazoline, ipratropium.

В настоящее время не существует человека, который хотя бы раз не болел ринитом, что дает основание считать это состояние одним из самых распространенных в мире среди всех возрастных групп населения. При этом многие пациенты отождествляют понятия «ринит» и «насморк», хотя данные состояния неравнозначны, поскольку насморк или ринорея – это лишь один из возможных симптомов ринита.

Лечение ринита является одновременно сложной и простой задачей. Сложна она, если неизвестна причина заболевания, поскольку существует огромное количество вариантов ринита, которые, в свою очередь, являются либо самостоятельными заболеваниями, либо проявлениями другой болезни. Единая классификация ринита отсутствует, но наиболее распространена международная классификация ЕААСI [1], которая постоянно обновляется и служит основой создания многочисленных оригинальных «авторских» классификаций.

Если удастся классифицировать вариант ринита у конкретного пациента, то далее используются схемы терапии из официальных и постоянно обновляющихся клинических рекомендаций. Последнее положение является чрезвычайно важным, поскольку ежегодно на фармацевтическом рынке появляются новые или улучшенные лекарственные средства, с одной стороны, существенно облегчающие задачу практическому врачу, а с другой – способствующие бесконтрольному применению данных безрецептурных средств пациентами. Так, в мире назаль-

ные деконгестанты стабильно находятся в десятке самых продаваемых лекарств [2].

Действие назальных деконгестантов направлено на один из наиболее мучительных симптомов ринита – заложенность носа.

Единая классификация ринита отсутствует, но наиболее распространена международная классификация ЕААСI, которая постоянно обновляется и служит основой создания многочисленных оригинальных «авторских» классификаций

Это состояние возникает под воздействием различных факторов в результате увеличения проницаемости капилляров, расширения пещеристых тел и, как следствие, чрезмерного увеличения объема слизистой оболочки полости носа. Такая ситуация может происходить при остром (вирусном, бактериальном) рините, обострении аллергического ринита, остром синусите, тубоотите, посттравматическом рините и других ситуациях, когда с патогенетической и симптоматической точки зрения требуется применение наиболее быстрого способа уменьшения отека слизистой оболочки полости носа.

Преимущества топических деконгестантов можно оценить при сравнительном анализе с другими фармакологическими препаратами в случаях аллергического ринита (табл. 1) [3].

Таблица 1. Сравнительная характеристика эффективности лекарственных средств для лечения аллергического ринита

Симптомы	Пероральные антигистаминные средства	Интраназальные антигистаминные средства	Интраназальные кортикостероиды	Интраназальные деконгестанты	М-холиноблокаторы (ипратропия бромид)	Кромоны
Ринорея	++	++	+++	0	++	+
Чиханье	++	++	+++	0	0	+
Зуд	++	++	+++	0	0	+
Заложенность носа	+	+	+++	++++	0	+
Конъюнктивит	++	+++	++	0	0	+++
Начало действия	1 ч	15 мин	12 ч	5–15 мин	15–30 мин	15–30 мин
Длительность	12–24 ч	6–12 ч	6–12 ч	4–12 ч	4–12 ч	2–6 ч

Помимо быстроты наступления эффекта и его длительности (для длительно действующих имидазолинов), обращает на себя внимание и эффективность уменьшения заложенности носа, подчеркивающая безальтернативность этой группы в ряде клинических ситуаций.

По фармакологическим свойствам назальные деконгестанты являются α -адреномиметиками, воздействующими на α -адренорецепторы гладкой мускулатуры слизистой оболочки полости носа, которые на основании сравнительной избирательности подразделяются на $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -рецепторы. $\alpha 1$ -адренорецепторы локализованы постсинаптически, а $\alpha 2$ -адренорецепторы в основном пресинаптически [4].

Фундаментальные исследования прошлого столетия позволили установить наличие в слизистой оболочке полости носа обоих типов α -адренорецепторов [5]. Следующим шагом на основе изучения экспрессии генов явилось установление подтипов этих рецепторов. В результате определены 6 подтипов адренорецепторов – $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$, $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ и $\alpha 2C$, при этом наибольшая активность данного процесса установлена в отношении $\alpha 2A$, $\alpha 1A$ и $\alpha 2B$ -адренорецепторов, что может являться доказательством того, что мишенью современных деконгестантов должны являться именно эти подтипы α -адренорецепторов [4, 6].

Помимо уровня экспрессии, для развития клинического эффекта имеет значение и такое важное свойство рецепторов, как аффинность к α -адреномиметикам, под которой понимают способность лиганда, связываясь с рецептором, образовывать устойчивые комплексы. Несмотря на различную экспрессию подтипов α -адренорецепторов, аффинность α -адреномиметиков к ним не является одинаковой. Последовательность для оксиметазолина – $\alpha 1A > \alpha 2A > \alpha 2C > \alpha 1B \geq \alpha 1D > \alpha 2B$, в то время как для ксилометазолина аффинность к $\alpha 2B$ -адренорецепторам в 3 раза выше. В свою очередь, оксиметазолин в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов в пять раз превышал возможности ксилометазолина [4].

Помимо аффинности, при изучении процессов взаимодействия вещества и рецепторов оценивают силу их

связывания или эффективность. При этом низкая сила связывания с рецепторами у эпинефрина, нафазолина, тетризолина и фенилэфрина коррелирует с их клиническими возможностями: кратковременностью и/или недостаточностью эффекта вазоконстрикции (табл. 2) [7, 8].

Что же касается наиболее востребованных имидазолинов, то в сравнении с ксилометазолином оксиметазолин демонстрирует в 7 раз большую эффективность по отношению к $\alpha 2B$ -адренорецепторам [4]. Если же эффективность имидазолинов соотносить с их аффинностью, то и здесь оксиметазолин демонстрирует преимущества перед ксилометазолином – в 2,7 раза более низкая эффективность по сравнению с аффинностью у оксиметазолина и в 59 раз у ксилометазолина. Этот факт, по мнению В. Haenisch (2010), может свидетельствовать о более быстром связывании с рецептором у оксиметазолина в сравнении с ксилометазолином.

В то же время в отношении $\alpha 1A$ -адренорецепторов, занимающих второе место по уровню экспрессии мРНК в слизистой оболочке полости носа, эффективность оксиметазолина была в тысячу раз меньше, чем его аффинность [4].

Следует указать, что в отношении трамазолина – современного деконгестанта со средней продолжительностью эффекта – подобные исследования не проводились. А в целом перечисленные положения являются лишь

Таблица 2. Сравнение назальных деконгестантов по длительности действия

Продолжительность эффекта	Международное непатентованное название
Короткое (до 4–6 ч)	Эпинефрин Нафазолин Тетризолин Фенилэфрин
Среднее (до 8–10 ч)	Трамазолин
Длительное (до 12 ч)	Ксилометазолин Оксиметазолин

поводом для дальнейшего изучения этого направления и пока не являются доказательством преимущества того или иного имидазолина среднего и длительного действия. Вместе с тем короткодействующие деконгестанты (нафазолин, тетризолин и фенилэфрин) характеризуются непродолжительным сохранением сосудосуживающего эффекта (не более 4–6 ч), что требует более частого их использования – до 4 раз в сутки, что сопряжено с повышением риска токсического действия на клетки реснитчатого эпителия слизистых носа при длительном использовании капель, нежели для препаратов среднего и длительного действия [1].

В целом побочные эффекты от бесконтрольного применения любых деконгестантов многочисленны. Помимо токсического воздействия на реснитчатый эпителий, к ним относятся [1]:

- переходящее ощущение жжения, сухости в полости носа и носоглотки;
- синдром «рикошета» (rebound-syndrome);
- нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа с развитием назальной гиперреактивности, медикаментозного ринита;
- системное симпатомиметическое действие (возбуждение, головная боль, бессонница, тошнота, сердцебиение, повышение артериального давления, тремор, повышение внутриглазного давления);
- аллергические реакции.

Помимо аффинности, при изучении процессов взаимодействия вещества и рецепторов оценивают силу их связывания или эффективность. При этом низкая сила связывания с рецепторами у эпинефрина, нафазолина, тетризолина и фенилэфрина коррелирует с их клиническими возможностями: кратковременностью и/или недостаточностью эффекта вазоконстрикции

Однако при соблюдении режима приема и дозирования препаратов среднего и длительного действия риск перечисленных осложнений минимизируется, что было доказано в ряде плацебо-контролируемых исследований, когда применение деконгестанта приводило, наоборот, к снижению внутриглазного давления как у больных глаукомой, так и у здоровых лиц, не оказывало влияния на гемодинамические показатели ретробульбарных сосудов [9], не приводило к сколько-нибудь значительным функциональным и морфологическим изменениям в слизистой оболочке носа [10] и не коррелировало с сердечно-сосудистыми нарушениями [11].

В последнее время появилось много комбинированных препаратов с включением в их состав деконгестанта. Эта тенденция имеет огромное практическое значение. С одной стороны, расширяются возможности практического врача, когда, назначая всего лишь одно средство, он избегает полипрагмазии, неофициальной комбинации препаратов, сопряженной с риском побочных эффектов.

С другой стороны, такая тактика имеет значимые экономические преимущества для пациента.

Одним из таких лекарственных препаратов является Отривин® Комплекс, который, помимо ксилометазолина, содержит в своем составе ипратропия бромид, являющийся антихолинергическим средством, производным атропина, действующим преимущественно на холинорецепторы слизистой оболочки дыхательных путей.

Препарат хорошо зарекомендовал себя как местное бронходилатирующее средство, действующее на м-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева (преимущественно на уровне крупных и средних бронхов), блокирующее и подавляющее рефлекторную бронхоконстрикцию, а также уменьшающее секрецию желез слизистой оболочки полости носа и бронхиальных желез.

Последнее свойство препарата – ингибирование холинергических рецепторов желез слизистой оболочки полости носа и связанное с этим уменьшение количества назального секрета – стало активно использоваться в оториноларингологии как в виде монопрепарата для топического применения, так и в составе комбинированных средств [12].

Поводом для создания комбинации ксилометазолина и ипратропия бромида явилась необходимость оптимизации лечения пациентов как с сезонным аллергическим ринитом, так и с острым ринитом при простуде. Идея заключалась в расширении способов воздействия на слизистую оболочку полости носа у таких пациентов, когда возможности лишь одного из препаратов в той или иной степени ограничены, поскольку, обеспечивая выраженное улучшение носового дыхания, деконгестанты практически не влияют на другие проявления ринита, например на выраженность ринореи, которая сопровождается практически все острые и ряд хронических ринитов.

Повышение уровня назальной секреции на первом этапе воспалительного процесса связано с пропотеванием жидкости из кровеносных сосудов. Дальнейшее нарастание количества слизи происходит вследствие увеличения количества бокаловидных клеток и слизистых желез и повышения их секреторной активности, связанного с воздействием нейромедиаторов воспаления и парасимпатической стимуляции. Данный механизм обусловлен потребностью компенсации нарушенного мукоцилиарного транспорта в результате угнетения функции реснитчатого эпителия. Однако для пациента, особенно в острый период, это вызывает значительный дискомфорт, требующий во многих случаях медикаментозного контроля [13].

Эффективность и безопасность лекарственной комбинации ксилометазолина и ипратропия бромида для местного применения при рините в сравнении с отдельными формами и плацебо была продемонстрирована в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [14] с участием 786 пациентов с острым ринитом (средний возраст 30 лет). Было сформировано 5 однородных групп пациентов, получавших назальный спрей, содержащий, соответственно, ксилометазолин 1,0 мг/мл + ипратропия бро-



ПОБЕЖДАЕТ СРАЗУ **4 СИМПТОМА**¹ ПРОСТУДЫ!

- ✓ ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА
- ✓ ОТЕК СЛИЗИСТОЙ
- ✓ РИНОРЕЯ
- ✓ ЧИХАНИЕ²



CHRUS/CHOTRI/0024/16c

Отривин® Комплекс (спрей назальный). Ипратропия бромид + Ксилометазолин, 0,6 мг/мл + 0,5 мг/мл

¹ согласно инструкции по применению действующие вещества устраняют отек носоглотки, снимают заложенность, останавливают течение из носа.

² Hayden F.G., et al. Effectiveness and safety of Intranasal Ipratropium Bromide in Common Colds, Annals of Internal Medicine №2, 1996, 89-97.

РУ: ЛП 002976 от 22.04.2015 г.

АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», 123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д. 10, тел.: 8 (495) 777-98-50
Материал для сотрудников системы здравоохранения.

мид 0,6 мг/мл; ксилометазолин 0,5 мг/мл + ипратропия бромид 0,6 мг/мл; ксилометазолин 1,0 мг/мл; ипратропия бромид 0,6 мг/мл; плацебо. Все лекарственные средства использовались по 1 впрыскиванию (около 140 мкл) в каждую половину носа 3 р/сут в течение 7 сут. Оценка результатов лечения проводилась в течение первых суток и через 7 сут.

Свойство препарата Отривин® Комплекс – ингибирование холинэргических рецепторов, расположенных в эпителии носовой полости слизистой оболочки полости носа, и связанное с этим уменьшение количества назального секрета – стало активно использоваться в оториноларингологии как в виде монопрепарата для топического применения, так и в составе комбинированных средств

Результаты исследования показали, что через 24 ч от начала лечения у всех пациентов, получавших ксилометазолин как отдельно, так и в комбинации с ипратропия бромидом, отмечено улучшение носового дыхания по сравнению с группами, где применялся только ипратропия бромид и плацебо. В то же время пациенты, получавшие ипратропия бромид как отдельно, так и в комбинации с ксилометазолином, отмечали более выраженное уменьшение ринореи по сравнению с пациентами, получавшими ксилометазолин и плацебо. Применение комбинированного препарата не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями среди всех групп. Однако в группах, где использовался ипратропия бромид, преобладали случаи носовых кровотечений, а также раздражения и сухости слизистой оболочки полости носа. Частота незначительных носовых кровотечений в группах ипратропия бромида/ксилометазолина (1,0 и 0,5 мг/мл), ипратропия бромида,

ксилометазолина и плацебо составила соответственно 26, 21, 14, 10 и 6%. Через 7 сут была оценена стабильность назальной деконгестии, которая при сравнении групп с разной концентрацией ксилометазолина + ипратропия бромид была лучшей при ее значении 1,0 мг/мл [14]. Данные исследования дают основание подчеркнуть важность целенаправленного назначения препарата Отривин® Комплекс. Его применение показано при слизистых водянистых выделениях из носа. В случае заложенности носа и сухих слизистых применение данного препарата нельзя считать обоснованным, поскольку чревато рядом нежелательных реакций (кровотечение из носа, усугубление проблемы сухости слизистой, возможное развитие синусита).

Таким образом, преимущества препарата Отривин® Комплекс можно рассматривать с точки зрения свойств компонентов, входящих в состав препарата, которые, значительно отличаясь по механизму действия, позволяют воздействовать на несколько симптомов при рините. Отривин® Комплекс – максимально эффективен при заложенности носа, сопровождаемой жидкими выделениями. В случаях густых выделений либо заложенности без выделений препарат Отривин® Комплекс не используется. Хочется еще раз подчеркнуть, что в случае правильного применения представленная комбинация отличается достаточной эффективностью и безопасностью, определенной на большой выборке пациентов.



CHRUS/CHOTRI/0053/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГлакоСмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50
 РУ: П N011649/03 от 28.12.2009 (дата переоформления 10.03.2016), П N011649/05 от 11.09.2008, П N011649/04 от 10.09.2008 (дата переоформления 01.03.2016)

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлакоСмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлакоСмитКляйн». Компания «ГлакоСмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000). *Рос. ринол.*, 2000, 3: 5-23. / Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2000. *Ros. Rinol.*, 2000; 3: 5-23.
2. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J. Investig Allergol. Clin Immunol.*, 2006, 16(3): 148-155.
3. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.М. Оптимизация лечения больных аллергическим ринитом. *PMЖ*, 2016, 4: 221-225. / Ovchinnikov A.Y., Edzhe M.A., Khon E.M. Optimization of treatment of patients with allergic rhinitis. *RMZ*, 2016, 4: 221-225.
4. Haenisch B, Walstab J, Herberhold S, Bootz F, Tschalkin M, Ramseger R, Bönnisch H. Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010, 24(6): 729-39.
5. Van Megen YJB, Klaassen ABM, Rodrigues de Miranda JF, van Ginneken CAM, Wentges BTR. Alterations of adrenoceptors in the nasal mucosa of allergic patients in comparison with nonallergic individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87: 530-540.
6. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. 3. Москва: Высшая школа, 2000. 479 с. / Knorre D.G., Myzina S.D. Biological Chemistry. 3. Moscow: Vysshaya Shkola, 2000. 479 p.
7. Chiba Y, Matsuo K, Sakai H, Abe K, Misawa M. Regional differences in vascular responsiveness of nasal mucosae isolated from naive guinea pigs. *Auris Nasus Larynx*, 2007, 34: 197-201.
8. Corboz MR, Rivelli MA, Varty LM. Pharmacological characterization of postjunctional α -adrenoceptor in human nasal mucosa. *Am. J. Rhinol.*, 2005, 19: 495-502.
9. Arikani OK, Akarsu C, Unal B, Ergin A, Koç C. Effect of oxymetazoline nasal spray on intraocular pressure and retrobulbar hemodynamics. *J. Otolaryngol.*, 2006, 35(1ss. 1): 30-35.
10. Petruson B, Hansson H. Function and structure of nasal mucosa after 6 weeks use of nose-drops. *Acta Otolaryngol*, 1982, 94(1ss. 5-6): 563-569.
11. Watanabe H, Foo TH, Djazaeri B, Duncombe P, Mackay IS, Durham SR. Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebound congestion or tachyphylaxis. *Rhinology*, 2003, 41(1ss. 3): 167-174.
12. Scarupa MD, Sveum RJ, Schoenwetter WF, Kaliner MA. Anticholinergic agents, guaifenesin and decongestants in the treatment of rhinitis. Second edition. In: Kaliner M.A., editor, Current reviews of rhinitis. Philadelphia, Pa: Current Medicine, Inc, 2002.
13. Свистушкин В.М. Никифорова Г.Н. Возможности комбинации ипратропия бромида и ксилометазолина в лечении больных ринитами. *PMЖ*, 2013, 11: 583. / Svistushkin V.M. Nikiforova G.N. Prospects for combining ipratropium bromide and xylometazoline in the treatment of patients with rhinitis. *RMZ*, 2013, 11: 583.
14. Eccles R, Pedersen A, Regberg D, Tulento H, Borum P, Stjärne P. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am Rhinol.*, 2007, 21: 40-45.



29-30 ноября 2016 года состоится XV Ассамблея «Здоровье Москвы».
Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.

Организаторы

Правительство Москвы,
Департамент здравоохранения города Москвы,
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория

главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России.
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году.
- Специализированная медицинская помощь,
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ.
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России.
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала.
- Научно-практическая деятельность специалистов.
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Выставка

В рамках Ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках Ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике Ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу.

Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

Секретариат Ассамблеи

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,

e-mail: info@moscowhealth.ru

Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»

Е.Л. САВЛЕВИЧ¹, к.м.н., М.А. ЖАРКИХ², В.С. КОЗЛОВ¹, д.м.н., профессор, А.И. КУРКИНА¹, Д.В. ДОРОДНЫХ²

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

² Поликлиника №5 Управления делами Президента РФ, Москва

НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ

Проблема диагностики и лечения хронического тонзиллита остается наиболее сложной и актуальной в оториноларингологии. Выявление титров антител к стрептолизину бета-гемолитического стрептококка при определении тактики лечения и ведения пациентов с хроническим тонзиллитом является достаточно распространенным диагностическим критерием в РФ. При анализе данных литературы и результатов собственных исследований выявлена сомнительная ценность антистрептолизина-О для определения степени интенсивности воспалительного процесса в небных миндалинах и составления плана лечебных мероприятий, ориентируясь на этот показатель.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, АСЛО, *Streptococcus pyogenes*.

E.L. SAVLEVICH¹, PhD in medicine, M.A. ZHARKYKH², V.S. KOZLOV¹, MD, Prof., A.I. KURKINA¹, D.V. DORODNYKH²

¹ Central State Medical Academy of RF President Affairs Management, Moscow

² Polyclinic No. 5 of RF President Affairs Management, Moscow

AMBIGUOUSNESS OF DIAGNOSTIC VALUE OF SOME LABORATORY DIAGNOSTICS METHODS AT CHRONIC TONSILLITIS

The issue of diagnostics and therapy of chronic tonsillitis remains the most difficult and urgent in otorhinolaryngology. Detection of titers to streptolysin Beta-hemolytic streptococcus when determining the therapeutic tactics and management of patients with chronic tonsillitis is a sufficiently frequent diagnostic criterion in the RF. When analyzing the literature data and results of own studies a dubious value of Antistreptolysin O for determination of the degree of the inflammatory process degree in palatine tonsils and making up a plan of therapeutic measures based on this value was identified.

Keywrod: chronic tonsillitis, Antistreptolysin O, *Streptococcus pyogenes*.

Проблема хронического тонзиллита остается одним из приоритетных направлений в отечественной оториноларингологии. Хронический тонзиллит (ХТ) представляет собой хроническое инфекционно-аллергическое заболевание, при котором очаг инфекции располагается в небных миндалинах (НМ). В иностранной литературе используют термины «острый тонзиллофарингит» (acute tonsillopharyngitis), «хронический тонзиллит» (chronic tonsillitis) и «рецидивирующий тонзиллит» (recurrent tonsillitis) [1].

Среди всех заболеваний глотки ХТ составляет 23,7% случаев, и в разных странах, по данным различных эпидемиологических исследований, им болеет от 4 до 15% населения. Немаловажное значение имеет тот факт, что хроническим тонзиллитом страдают лица трудоспособного возраста [2].

В структуре патогенов ХТ наиболее часто обнаруживают стрептококки, стафилококки, пневмококки, гемофильную палочку, моракселлу, аденовирусы, вирус Эпштейна – Барр, коксаки-вирусы, вирус герпеса, разные анаэробы, микоплазмы, хламидии, грибы [3]. Но пристальное внимание уделяется *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. По данным разных авторов, в 39% при

взятии анализа на микрофлору с поверхности небных миндалин при ХТ *Streptococcus pyogenes* высевается в 20–39%, *S. aureus* в 36–57,8% – золотистый стафилококк. При взятии материала на исследование из более глубоко лежащих отделов ткани миндалин *S. aureus* был обнаружен в 51,6–52%, а *Streptococcus pyogenes* от 10 до 34,3% [4]. Также большое значение в поддержании хронического воспалительного процесса в небных миндалинах в последние годы приобретают респираторные вирусные инфекции. В исследованиях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведенных в группе детей (172 пациента) с хроническим тонзиллитом без симптомов ОРВИ, была выявлена персистенция респираторных вирусов в 87%. При этом частота распределения вирусов была следующей: аденовирус – 52,8%, энтеровирус – 47,2%, риновирус – 33,8%, bocavirus – 31,1%, метапневмовирус – 18,3% и респираторно-синцициальный вирус – 17,2% [5]. Отмечается изменение микробного пейзажа у пациентов с паратонзиллярным абсцессом. По данным ретроспективного анализа 69 жителей Нью-Йорка с 2002 по 2012 г. A.W. Plum et al. отметили, что в 62,32% случаях в результатах микробиологических анализов была выявлена полимикробная картина, а в

34,78% – монокультура. Исследование проводилось перед хирургическим вмешательством (вскрытием абсцесса или абсцессотонзиллоэктомией). Наиболее частыми возбудителями были β-гемолитический стрептококк группы А (31,88%), α-гемолитический стрептококк (21,74%), *Streptococcus milleri* (13,04%). При этом *Streptococcus pyogenes* чаще встречался у детей, а стрептококки *Streptococcus milleri* – у взрослых [6]. Таким образом, можно сказать, что хронический тонзиллит – заболевание полиэтиологичное. Учитывая разнообразную картину микробного пейзажа, описываемую российскими и зарубежными авторами, нельзя определить единственного патогенного агента, ответственного за развитие ХТ. Это мультифакторное заболевание, поддерживаемое персистенцией респираторных вирусов и/или группой микроорганизмов.

Среди всех заболеваний глотки ХТ составляет 23,7% случаев, и в разных странах, по данным различных эпидемиологических исследований, им болеет от 4 до 15% населения

В практической деятельности российские врачи-отоларингологи для диагностики и составления лечебной тактики, в т. ч. и определения показаний к оперативному лечению, достаточно часто используют антистрептолизин-О (далее АСЛ-О) – определение титров антител к стрептолизину бета-гемолитического стрептококка. Фермент стрептолизин-О вызывает лизис любых клеток инфицированного организма, а также активирует лейкоциты и эндотелиальные клетки к продукции цитокинов, играющих важную роль в воспалительной реакции макроорганизма [7]. Но, принимая во внимание факт полиэтиологичности хронического тонзиллита, а также возможность наличия у пациента сопутствующих заболеваний и другой патологии, вызванной стрептококковой инфекцией, ориентироваться на этот малоинформативный тест нельзя. АСЛ-О – неспецифическое исследование. Для диагностики диффузных болезней соединительной ткани существует ряд других больших и малых критериев, на основании которых устанавливается диагноз. *Streptococcus pyogenes* антропонозная инфекция, естественным резервуаром которой является кожа и слизистые больного человека или бессимптомного носителя. Необходимо также понимать, что β-гемолитический стрептококк группы А, наряду со стрептолизин-О, производит целый ряд факторов вирулентности: гиалуронидазу, никотин-аденин-динуклеотидазу (НАДаду), экзотоксины А, В и С, стрептокиназу, который индуцирует иммунный ответ в организме человека [8]. Как известно, этот антиген обладает свойством гемолизировать эритроциты. Сыворотка крови, содержащая антитела к стрептолизину-О, инактивирует это свойство благодаря образованию иммунных комплексов «антиген – антитело». К исследуемой сыворотке крови различных разведений добавляют антиген – стрептолизин-О, а затем эритроциты. Если сыворотка крови в достаточ-

ном количестве содержит соответствующие антитела, которые связывают стрептолизин-О, гемолиза эритроцитов не происходит. Если же антител мало или они отсутствуют, стрептолизин-О проявляет свои гемолизирующие свойства [9]. При обследовании больного с текущей инфекцией глотки, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А, выявление титра АСЛ-О является малоинформативным, т. к. повышение титров АСЛ-О начинается к концу 2-й недели и достигает максимума к 4–5-й неделе от начала болезни, т. е. в период, когда клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита/фарингита практически полностью регрессирует. При этом на фоне БГСА-колонизации, которая может длиться ≥6 месяцев, возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. При обследовании таких больных выявляются доказательства присутствия БГСА в зеве (культуральный метод или экспресс-тест), что в совокупности с клиническими данными может привести к ошибочной диагностике А-стрептококкового тонзиллита/фарингита [10].

На базе детского отделения иммунологии и инфекционных болезней г. Сиднея был проведен ретроспективный анализ титра антител к АСЛ-О, стрептокиназе и дезоксирибонуклеазе В, по отдельности и в комбинации друг с другом, при подтвержденной острой стрептококковой инфекции и постстрептококковых заболеваниях. Ни один из этих показателей или комбинация трех антител не явились надежным маркером острой стрептококковой инфекции и постстрептококковых заболеваний [11]. Не найдено научных доказательств назначения АСЛ-О-теста у пациентов с фарингитами, постстрептококковыми гломерулонефритами и с ревматоидным артритом. Клиническая значимость ограничена в педиатрической практике, где уровень титра АСЛ-О применяют для диагностики острой ревматической лихорадки (АРФ) в соответствии с критериями Jones. Следует обратить внимание на неточность исходных значений результата АСЛ-О и многих факторов, приводящих к возникновению ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Из-за низкой распространенности острой ревматической лихорадки в Европе АСЛ-О-тест не применяется. Клиническим лабораториям введен в практику контроль за неправомерным назначением АСЛ-О-теста врачами [12].

Низкая специфичность теста АСЛ-О является диагностическим ограничением для пациентов с артритом, предположительно после перенесенной ревматической лихорадки. Так как высокий уровень АСЛ-О может быть обусловлен недавно перенесенной острой стрептококковой инфекцией, которая совпала с проявлениями артрита, но не является причиной его возникновения [13]. Ложноположительные титры АСЛ-О выявляются у пациентов с гиперлипидемией, вызванной билиарной обструкцией печени, нефрозом и миеломной болезнью [14]. Можно сделать выводы, что сопутствующая соматическая патология, наличие случайно присоединившейся вирусной инфекции в совокупности с повышением титра АСЛ-О приводит к неправильным выводам о наличии А-стрептококковой инфекции у пациента.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения необходимости проведения серологического исследования антител к стрептолизину-О проанализировать показатель АСЛ-О у пациентов с хроническим тонзиллитом и тонзиллэктомией в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели нами был проведен ретроспективный анализ 60 историй болезни пациентов с хроническим тонзиллитом в возрасте от 18 до 50 лет, которые находились под амбулаторным наблюдением врачей-оториноларингологов и ревматологов в ФГБУ «Поликлиника №5» УДП РФ.

Все больные были разделены на две группы. В первую группу (30 человек) вошли пациенты с хроническим тонзиллитом. Вторая группа включила в себя пациентов с тонзиллэктомией в анамнезе, которым анализ АСЛ-О был выполнен через 2–5 лет после операции.

Определение титра АСЛ-О проводилось на базе серологической лаборатории ФГБУ «Поликлиника №5» УДП РФ с использованием латексного турбометрического теста для количественного определения АСЛ-О в сыворотке крови фирмы HUMAN.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении достоверности различий распределения величины АСЛ-О в двух группах при помощи критерия Колмогорова – Смирнова статистически достоверных различий обнаружено не было (рис.). В группе 1 (группа пациентов с хроническим тонзиллитом) значения АСЛО выше нормы были у 4 пациентов из 30, в группе после проведения тонзиллэктомии – у 5 из 30. Во второй группе также не было достоверных различий АСЛ-О до операции и через 2–5 лет после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема целесообразности определения уровня АСЛ-О для диагностики и лечения хронического тонзил-

лита в целом остается актуальной не только в связи с достаточно широкой распространенностью заблуждения об эффективности данного вида исследования, но также по причине отсутствия альтернативных методов обследования, которые могли бы помочь врачу-оториноларингологу в тактике лечения. Немаловажное значение имеет тот факт, что референтные значения АСЛ-О зависят от возраста больного, географического положения местности и сезона. Поэтому, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, верхняя граница нормы для противострептококковых антител не должна превышать 20%-ный уровень над популяционными данными, полученными от здоровых лиц определенной возрастной группы, проживающих в конкретном регионе с учетом времени года. Повышение титра АСЛ-О у пациентов в анамнезе, у которых была тонзиллэктомия, подтверждает малую информативность данного исследования.

При обследовании больного с текущей инфекцией глотки, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А, выявление титра АСЛ-О является малоинформативным, т. к. повышение титров АСЛ-О начинается к концу 2-й недели и достигает максимума к 4–5-й неделе от начала болезни

И несколько слов о фармакотерапии хронического тонзиллита. Учитывая сложность патогенеза этого заболевания и отсутствие в настоящее время ясного понимания всех патологических механизмов поддержания воспалительного процесса в небных миндалинах, лечение ХТ остается достаточно сложной проблемой. Основная цель терапии ХТ – эрадикация инфекционных агентов и нормализация функции небных миндалин как иммунокомпетентного органа NALT-системы (nasal-associated lymphoid tissue), т. к. незавершенный фагоцитоз способствует внутриклеточной персистенции микроорганизмов [15].

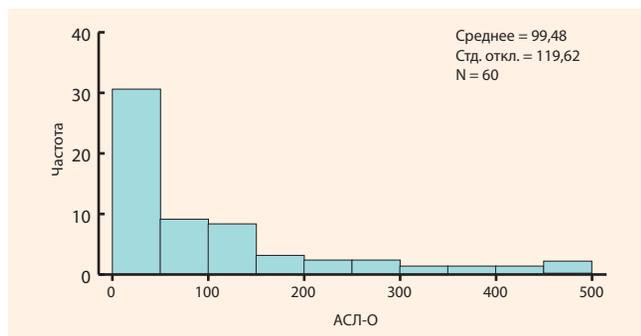
В связи с нарастающей антибиотикорезистентностью в последние годы отмечается рост интереса к таким группам средств, как иммуномодуляторы, антисептики и фитопрепараты, с подробным изучением их фармакологической активности на биохимическом уровне.

ВЫВОДЫ

Проведя сравнительный ретроспективный анализ, мы можем говорить о неинформативности определения уровня АСЛ-О у пациентов с хроническим тонзиллитом по причине отсутствия достоверных различий титра АСЛ-О у пациентов с уже удаленными миндалинами.

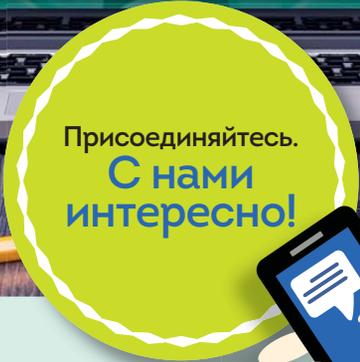
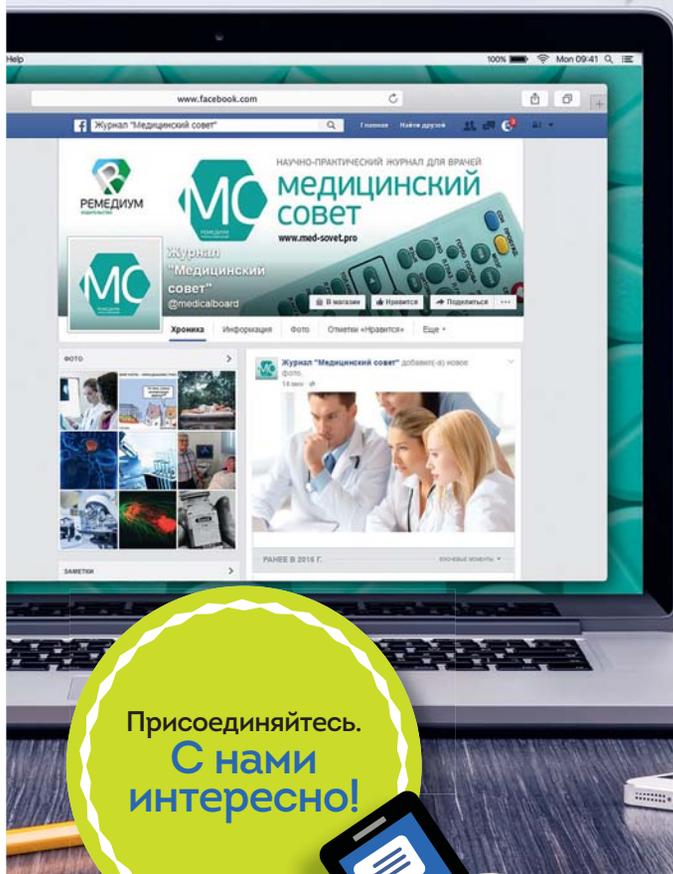
Таким образом, включать АСЛ-О в список необходимых исследований и планировать тактику лечения хронического тонзиллита, основываясь на его результатах, является нецелесообразным. Уровень доказательной базы клинических исследований D подтверждает неспецифичность этого метода. Множество факторов, влияющих на референтные значения АСЛ-О, способствуют непра-

Рисунок. Гистограмма распределения величины АСЛ-О у пациентов с хроническим тонзиллитом и после тонзиллэктомии



вильной их интерпретации, что приводит к назначению повторных курсов антибактериальных препаратов или служит основным критерием для проведения оперативного лечения, что несет неблагоприятные последствия для пациента.

В связи с этим особый интерес вызывают альтернативные подходы к лечению.



Присоединяйтесь.
С нами
интересно!

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

ЛИТЕРАТУРА

1. Ялымова Д.Л., Вишняков В.В., Талалаев В.Н., Костюк В.Н. Хронический тонзиллит: диагностика, классификация, лечение. *Справочник поликлинического врача*, 2014, 8: 29-31. / Yalymova D.L., Vishnyakov V.V., Talalaev V.N., Kostyuk V.N. Chronic tonsillitis: diagnostics, classification, therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 2014, 8: 29-31.
2. Лопатин А.С., Чучуева Н.Д. Кровотечение после тонзиллэктомии: анализ распространенности и факторов риска. *Вестник оториноларингологии*, 2013, 3: 71-75. / Lopatin A.S., Chuchueva N.D. Hemorrhage after tonsillectomy: analysis of incidence and risk factors. *Vestnik otorinolaringologii*, 2013, 3: 71-75.
3. Мальцева Г.С. Особенности стрептококковой инфекции при хроническом тонзиллите. *Consilium Medicum*, 2010, 11: 26-29. / Maltseva G.S. Peculiarities of streptococcus infection at chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*, 2010, 11: 26-29.
4. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Хронический тонзиллит: представление о микробном пейзаже небных миндалин. *Фарматека*, 2015, 4: 13-17. / Karpisshenko S.A., Kolesnikova O.M. Chronic tonsillitis: idea of microbe landscape of palatine tonsils. *Farmateka*, 2015, 4: 13-17.
5. Proença-Módena JL, Buzatto GP, Paula FE, Saturno TH, Delcaro LS, Prates MC et al. Respiratory viruses are continuously detected in children with chronic tonsillitis throughout the year. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2014, 78(10): 1655-61.
6. Plum AW, Mortelliti AJ, Walsh RE. Microbial Flora and Antibiotic Resistance in Peritonsillar Abscesses in Upstate New York. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, 124(11): 875-80.
7. Шпынев К.В., Кречикова О.И., Кречиков В.А., Козлов Р.С. Streptococcus pyogenes: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам. *КМАН*, 2007, 9(2): 104-19. / Shpynov K.V., Krechikova O.I., Krechikov V.A., Kozlov R.S. Streptococcus pyogenes: description of the microorganism, isolation, identification and determination of sensitivity to antibacterial drugs. *KMAN*, 2007, 9(2): 104-19.
8. Sen ES, Ramanan AV. How to use antistreptolysin O titre. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2014, 99(6): 231-8.
9. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., Лабораторная и инструментальная диагностика. М.: МЕДпресс-информ, 2011: 164-165. / Roytberg G.E., Strutynsky A.V. Laboratory and instrumental diagnostics. M.: MEDpress-inform, 2011: 164-165.
10. Белов Б.С. А-стрептококковая инфекция глотки в практике ревматолога и терапевта. *Российский медицинский журнал*, 2013, 32: 16-17. / Belov B.S. A-streptococcus infection of the pharynx in the practice of rheumatologist and therapist. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2013, 32: 16-17.
11. Blyth CC, Robertson PW. Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and post-streptococcal disease: streptokinase versus streptolysin O and deoxyribonuclease B. *Pathology*, 2006, 38(2): 152-6.
12. Geerts I, De Vos N, Frans J, Mewis A. The clinical-diagnostic role of antistreptolysin O antibodies. *Article in Acta Clinica Belgica*, 2011 Nov, 66(6): 410-5.
13. Machado CS, Ortiz K, Martins Ade L, Martins RS, Machado NC. Antistreptolysin O titer profile in acute rheumatic fever diagnosis. *Jornal de Pediatria*, 2001, 77 (2):105-11.
14. Une L, Patel U, Patel NP, Borgaonkar RV. Epidemiology of streptococcal infection with reference to Rheumatic fever. *International Journal of Medical Research and Review*, 2013, 1(3): 106-113.
15. Савлевич Е.Л. Патогенетического обоснование иммунотерапии хронического тонзиллита. *Фарматека*, 2015, 4: 78-81. / Savlevich E.L. Pathogenetic justification of immune therapy of chronic tonsillitis. *Farmateka*, 2015, 4: 78-81.

ОПЫТ МНОГОЛЕТНЕГО ПРИМЕНЕНИЯ СИМБИКОРТА В РЕЖИМЕ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Режим единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов астмы с помощью фиксированной комбинации будесонида и формотерола является эффективным, безопасным и удобным для пациентов методом лечения. Бронхиальная астма у беременных требует применения препаратов с высоким профилем эффективности и безопасности. Приводится клиническое наблюдение многолетнего успешного применения Симбикорта в режиме единого ингалятора, в том числе во время беременности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, беременность, будесонид/формотерол, режим единого ингалятора (SMART).

I.I. VORZHEVA, PhD in medicine, Irkutsk State Medical Postgraduate Education Academy of the Ministry of Health of Russia
EXPERIENCE OF LONG-TERM USE OF SYMBICORT IN THE REGIME OF A SINGLE INHALER FOR BRONCHIAL ASTHMA, INCLUDING DURING PREGNANCY

A regime of the single inhaler for basic therapy and arresting of asthma with the help of a fixed combination of budesonide and formoterol is an effective, safe and convenient method of treatment for patients. Bronchial asthma in pregnant women requires use of drugs with a high safety and effectiveness profile. A clinical study of the long-term successful use of Symbicort in the regime of a single inhaler, including during pregnancy.

Keywords: bronchial asthma, pregnancy, budesonide/formoterol, a single inhaler regime (SMART).

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в большинстве случаев которого требуется постоянная противовоспалительная фармакотерапия. Современные принципы лечения БА изложены в международном программном документе GINA [1], его основные положения учитывались при создании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА [2].

В последних редакциях GINA сформулированы долгосрочные цели терапии БА:

- достижение хорошего контроля симптомов БА и поддержание нормального уровня активности пациента;
- минимизация риска будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии.

Учитывая характерное для БА переменное течение, рекомендуется применение ступенчатого подхода к лечению, основанного на постоянном мониторинге: исходная оценка контроля, подбор терапии и наблюдение ответа на лечение (рис.). Следует подчеркнуть, что в современных руководствах декларируется необходимость достижения контроля БА с использованием минимального эффективного объема терапии с постоянной оценкой как эффективности, так и безопасности лечения [1, 2]. Кроме того, отмечается важность разработки для пациентов индивидуальных письменных планов действия и обучения больных самоведению.

Несмотря на имеющийся в распоряжении врачей большой арсенал эффективных лекарств для терапии БА, результаты крупных клинических исследований по-прежнему свидетельствуют о недостаточном контроле заболевания у многих больных. Одной из причин неудовлетворительного контроля БА, повышенного риска обострений, в том числе с фатальным исходом, госпитализаций, а также низкого качества жизни является плохая приверженность пациентов к назначенному лечению, которая отмечается у 50% больных [1,3].

Факторы, ассоциированные с низкой приверженностью к базисной (контролирующей) фармакотерапии БА, подразделяют на две группы: непреднамеренные и преднамеренные [1]. К первым относят забывчивость больных, плохое понимание рекомендаций, данных врачом, а также недоступность препаратов, обусловленная их высокой стоимостью. Преднамеренным фактором является самостоятельное прекращение противовоспалительного лечения, т. к. пациенты не видят в нем необходимости, боятся побочных эффектов, а также это может быть связано с культурными, религиозными и социальными аспектами. Кроме того, многие пациенты предпочитают лекарства, быстро дающие субъективное улучшение дыхания и физической работоспособности, именно поэтому нередко больные заменяют противовоспалительные препараты на β_2 -агонисты короткого действия (КДБА).

Одним из современных направлений терапии БА с целью улучшения контроля заболевания и повышения

приверженности к лечению является стратегия использования препаратов, содержащих фиксированные комбинации ИГКС (будесонид или беклометазон) с формотеролом (быстро и длительно действующим бета-агонистом (ДДБА) в качестве единого ингалятора для базисной и неотложной терапии на ступенях 3–5 (рис.)

ПРИМЕНЕНИЕ СИМБИКОРТА В РЕЖИМЕ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА ДЛЯ ТЕРАПИИ БА

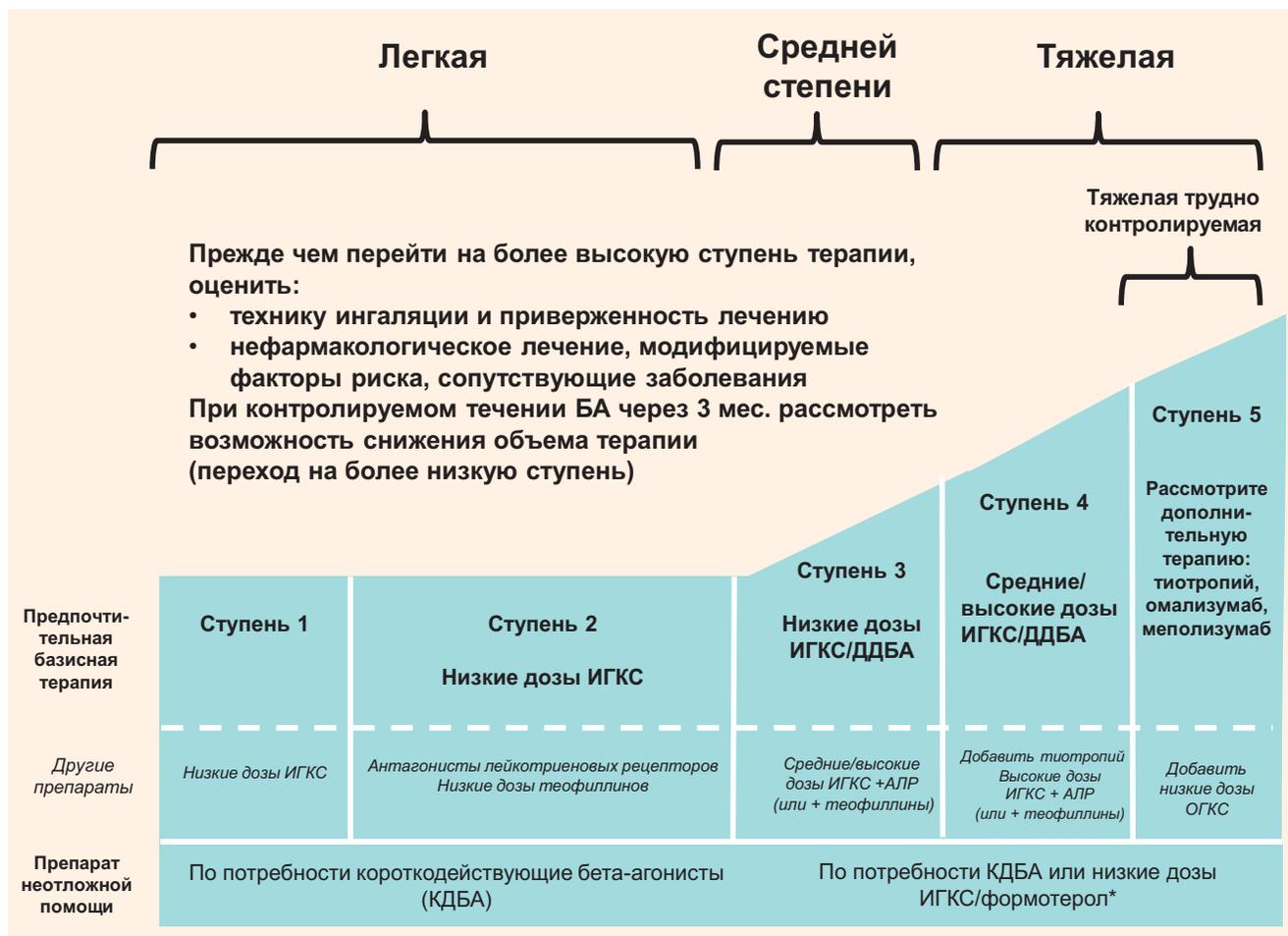
Использование фиксированной комбинации будесонид/формотерол (Симбикорт® Турбухалер®) для поддерживающей терапии и для купирования симптомов БА называют режимом SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy). Как известно, при ухудшении состояния больного БА возрастает потребность в КДБА. Замена КДБА (сальбутамола или фенотерола) Симбикортом приводит к тому, что больной не только эффективно устраняет симптомы БА, но и восполняет дефицит ИГКС, на фоне которого обычно и развивается обострение. Таким образом, повышение дозы ИГКС в результате дополнительных ингаляций Симбикорта происходит уже при самых ранних признаках ухудшения. Важно, что используя режим SMART, больной при необходимости может увеличить

суточную дозу ИГКС на непродолжительное время в несколько раз по сравнению с исходной. Входящий в состав Симбикорта формотерол в дозе 4,5 мкг, при ингаляции от 2 до 12 раз в день обладает дозозависимым эффектом, т. е. в более высокой дозе обладает более выраженным бронхорасширяющим действием.

Учитывая характерное для БА переменное течение, рекомендуется применение ступенчатого подхода к лечению, основанного на постоянном мониторинге: исходная оценка контроля, подбор терапии и наблюдение ответа на лечение

Препарат Симбикорт® Турбухалер® для использования в режиме единого ингалятора в дозе 80/4,5 мкг или 160/4,5 мкг будесонида/формотерола зарегистрирован в РФ для пациентов старше 18 лет. Согласно инструкции к препарату в режиме SMART назначают 2 ингаляции Симбикорта в сутки: по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции 1 раз в день только утром или только вечером. Некоторым пациентам может быть назначена поддерживающая доза Симбикорта 160/4,5 мкг по 2 ингаля-

Рисунок. Ступенчатая терапия БА по GINA-2016 [1]



ции 2 раза/сутки. При возникновении симптомов необходимо применение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут проводят еще 1 дополнительную ингаляцию, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. У пациентов, которые применяют более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется пересмотр терапии [4].

Концепция SMART не является методом терапии обострений БА, но направлена на их предотвращение за счет быстрого и эффективного увеличения дозы ИГКС. С другой стороны, после стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях исчезает, благодаря чему суммарная доза ИГКС при режиме SMART оказывается ниже, чем при назначении этих препаратов в постоянной дозе.

Одним из современных направлений терапии БА с целью улучшения контроля заболевания и повышения приверженности к лечению является стратегия использования препаратов, содержащих фиксированные комбинации ИГКС с формотеролом в качестве единого ингалятора для базисной и неотложной терапии на ступенях 3–5

В настоящее время имеется большой объем данных, подтверждающих высокую эффективность и безопасность применения Симбикорта в режиме SMART – это результаты и международных рандомизированных клинических исследований (более 14 тыс. пациентов), и Кокрановского систематического обзора, и обширных исследований в реальной клинической практике (более 22 тыс. пациентов, в т. ч. и в России). Столь впечатляющая доказательная база явилась основанием для создания согласованных рекомендаций Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по применению фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора для терапии больных БА [5]. Так же, как и экспертами GINA, отечественными авторами подчеркивается, что режим SMART не только улучшает текущий контроль БА, но и уменьшает частоту обострений БА у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Показано снижение риска тяжелых обострений БА, требующих назначения системных глюкокортикостероидов и госпитализаций у пациентов, применяющих Симбикорт в режиме единого ингалятора, в сравнении с высокими дозами фиксированных комбинаций для базисной терапии БА. Еще раз важно отметить, что результаты исследований с разным дизайном свидетельствуют: терапия Симбикортом в режиме SMART позволяет достичь лучших показателей контроля БА при меньшей нагрузке ИГКС, что способствует снижению риска нежелательных лекарственных эффектов.

Кроме того, режим единого ингалятора и для базисной терапии, и для купирования симптомов повышает приверженность пациента к лечению БА, т. к. является

интуитивно понятным [5]. Так, в исследовании M.R. Partridge и соавт. с участием 3 415 больных БА было показано, что пациенты, которым назначается лечение в виде стабильного дозирования ИГКС или ИГКС/ДДБА, самостоятельно (т. е. без рекомендаций врача) регулируют базисную терапию в зависимости от самочувствия, снижая дозы препаратов при уменьшении симптомов и увеличивая объем терапии при ухудшении состояния [6]. К дополнительным достоинствам режима единого ингалятора и для базисной терапии, и для купирования симптомов относится облегчение применения лекарств, поскольку не требуется одновременного использования разного типа ингаляторов и потому уменьшается число технических ошибок [1].

Важной проблемой является лечение астмы у беременных, т. к. болезнь негативно влияет на течение беременности и развитие плода: при неконтролируемой БА возрастает частота гестационной гипертензии, преждевременных родов, кесарева сечения, внутриутробной задержки роста и гипотрофии плода. С другой стороны, беременность может ухудшать течение БА: обострение болезни на фоне беременности отмечается с частотой от 35–55 до 73,5%. В свою очередь, именно обострения БА дают наибольшие осложнения беременности; кроме того, показано увеличение частоты малых и больших мальформаций плода, если обострение развивается в первом триместре (не исключается, что врожденные дефекты плода связаны с применением высоких доз СКС). Известно также, что тяжелое течение БА до зачатия нередко определяет дальнейшее прогрессирование заболевания во время беременности [7, 8].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БА У БЕРЕМЕННЫХ

В соответствии с международными и отечественными рекомендациями, лечение БА у беременных осуществляется по принципу ступенчатой терапии (*рис.*) [1, 2, 7, 8]. При этом большую роль должно играть образование пациенток, т. к. многие из них при наступлении беременности уменьшают объем противоастматической терапии или вообще прекращают лечение. Причины такого решения связаны с отсутствием постоянного врачебного наблюдения и информации о том, что делать, опасениями по поводу безопасности лекарств, а также стремлением использовать «только природные средства» во время беременности.

Концепция SMART не является методом терапии обострений БА, но направлена на их предотвращение за счет быстрого и эффективного увеличения дозы ИГКС

При выборе противоастматических препаратов у беременных оценивают соотношение эффективность/безопасность, помня, что наибольшую угрозу для плода представляет неконтролируемое течение БА и гипоксия. Все основные препараты, применяемые для лечения БА на ступенях 1–4, при использовании в рекомендуемых

дозах (рис.) не увеличивают частоту гестационных осложнений [1, 2, 7–9]. При персистирующем течении БА средствами первого ряда являются ИГКС, на ступенях 3–4 при недостаточном эффекте низких/средних доз ИГКС переходят на комбинацию низких или средних доз ИГКС с ДДБА. Среди ИГКС наиболее безопасным для плода признан будесонид (единственный ИГКС, отнесенный к категории В). По данным Шведского регистра, у более 10 000 исходов беременности у пациенток с БА, применявших будесонид, не было выявлено увеличения частоты врожденных пороков развития плода [10].

В то же время в международных и отечественных рекомендациях постулируется, что беременные женщины с БА должны продолжать использовать те ИГКС или ИГКС/ДДБА, которые эффективно контролировали заболевание до беременности, т. к. смена препарата может привести к утрате контроля [1, 2, 7, 8]. Во время беременности не рекомендуется снижение объема эффективной терапии без веских оснований, и вместе с тем есть данные, что высокие дозы ИГКС (> 1 000 мкг в эквиваленте беклометазона) в первом триместре гестации на 63% увеличивают риск мальформаций у плода [8, 9].

Безопасность будесонида и формотерола у беременных показана в ряде исследований [8, 9, 11], в то же время в доступной нам литературе нет данных о терапии Симбикортом в режиме SMART при беременности. В нашей практике имеется опыт лечения беременных с использованием режима SMART. Приводим собственное многолетнее наблюдение применения Симбикорта в режиме единого ингалятора у пациентки с БА, в т. ч. и на фоне 2 беременностей.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Т., 27 лет, обратилась за консультацией в октябре 2007 г. в связи с неконтролируемым течением БА и планируемой беременностью с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Анамнез: с детства страдает круглогодичным аллергическим ринитом (АР) с обострениями в июне-июле, при аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к дерматофагоидным клещам, эпидермису кошки и собаки, пыльце злаковых трав. В подростковом возрасте появились симптомы БА, которая постепенно прогрессировала и на момент обращения имела признаки неконтролируемого течения. Пациентку беспокоили ежедневные приступы 2–3 раза в день, требовавшие применения КДБА, нарушение физической работоспособности, частые ночные эпизоды астмы, постоянная заложенность носа. Базисная терапия БА проводилась Беклазоном 1 000 мкг/сут нерегулярно: при незначительном улучшении пациентка уменьшала дозу и прекращала терапию, т. к. боялась «привыкнуть, стать зависимой», особенно в преддверии ЭКО. Лечение АР – эпизодически, в период наиболее выраженных симптомов антигистаминные препараты без существенного эффекта. Не курит, профессиональных вредностей нет. Несмотря на известную эпидермальную сенсibilизацию, в квартире постоянно живет собака.

При аускультации по всей поверхности легких рассеянные сухие хрипы. Спирометрия: признаки выраженной обратимой бронхиальной обструкции (табл.). Результаты лабораторных исследований: эозинофилы крови 9,5%; общий иммуноглобулин Е 670 МЕ/мл; в анализе мокроты лейкоциты 30–40 в поле зрения, эозинофилов 60%; в риноцитограмме 30% эозинофилов. Рентгенография легких – патологии не выявлено. Назальная эндоскопия: признаки гипертрофии носовых раковин, полипы не обнаружены.

Показано снижение риска тяжелых обострений БА, требующих назначения системных глюкокортикостероидов и госпитализаций у пациентов, применяющих Симбикорт в режиме единого ингалятора, в сравнении с высокими дозами фиксированных комбинаций для базисной терапии БА

Пациентке было рекомендовано: гигиена жилища, расстаться с собакой (отдана родителям), постоянная базисная терапия БА препаратом Пульмикорт Турбухалер 800 мкг/сут (400 мкг 2 р/день), назальный кортикостероид Назонекс по 100 мкг в каждый носовой ход утром, ведение дневника самонаблюдения и пикфлоуметрии.

При повторном визите через 4 нед. отметила незначительное улучшение: уменьшение количества ночных эпизодов БА и заложенности носа, но частота дневных симптомов астмы, потребность в КДБА, снижение физической активности остались в прежнем объеме. По данным пикфлоуметрии вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) до 35%. Была пересмотрена базисная терапия БА, Пульмикорт заменен на Симбикорт 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день, рекомендовано применение КДБА по потребности, продолжение лечения Назонексом.

На 3-м визите в декабре 2007 г. пациентка сообщила о выраженном улучшении состояния: полностью отсутствуют ночные симптомы, дневные эпизоды 3–4 раза в неделю, провоцируются в основном физической нагрузкой или контактом с собакой (при посещении квартиры родителей). Вариабельность ПСВ уменьшилась, но сохранялась в границах 20–25%. С больной была обсуждена возможность перехода на терапию Симбикортом в режиме единого ингалятора, даны соответствующие рекомендации согласно инструкции к препарату [4].

В январе 2008 г. при оценке состояния за последние 4 нед. отметила полное отсутствие ночных симптомов БА и признаков АР. Пациентка сообщила, что дополнительная потребность в Симбикорте для купирования симптомов не более 1–2 раз в неделю (только при контакте с собакой, избежать которого полностью не удается). Вариабельность ПСВ 17%. Показатели спирометрии в норме (табл.), обратимость ОФВ1 16%. В анализе крови эозинофилов 5%, в риноцитограмме отсутствуют. Рекомендовано продолжать плановую терапию Симбикортом 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза и дополнительно ингалировать по 1 дозе для купирования симптомов. Доза Назонекса снижена до 100 мкг/сут.

В марте 2008 г. в результате ЭКО наступила многоплодная беременность (3 эмбриона), в связи с чем было принято решение о редукции 1 эмбриона. Так как отмечались технические сложности, для этой операции пациентка была направлена в одну из центральных клиник.

В основе благоприятного течения и исхода беременности у больных БА лежит разработка индивидуального плана ведения, а многолетнее применение Симбикорта в режиме единого ингалятора, в т. ч. и в период беременности, является эффективным и безопасным

Психосоциальный стресс и длительный перелет на самолете вполне ожидаемо привели к ухудшению в течение БА, что потребовало увеличения дозы Симбикорта до 6–8 ингаляций в сутки в течение 3 дней. Затем после благоприятного исхода редукции эмбриона дополнительная потребность в Симбикорте исчезла и пациентка вернулась к плановой терапии.

В дальнейшем беременность протекала без осложнений, на базисной терапии Симбикортом не было обострения БА, родоразрешение в срок путем планового кесарева сечения по акушерским показаниям (под перидуральной анестезией). Родились два доношенных мальчика без признаков врожденной патологии. В последующем физическое и умственное развитие детей без отклонений, в настоящее время они успешно учатся в школе, занимаются спортом.

Все прошедшие годы до настоящего времени пациентка принимает постоянно Симбикорт 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день и редко (2–3 раза в месяц) дополнительно ингалирует 1–2 дозы. Попытки снижения плановой дозы (1 ингаляция утром и вечером) предпринима-

Таблица. Показатели спирометрии больной Т. в динамике

Показатель	Октябрь 2007 г.	Январь 2008 г.	Март 2016 г.
ФЖЕЛ (% должного)	81,1	91,2	107,4
ОФВ1 (% должного)	58,3	81,3	104,3
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,61	0,76	0,82
ΔОФВ1 после КДБА (%), мл	+19%, +270 мл	+16%, +300 мл	+7%, +160 мл

лись при длительных летних выездах на дачу, но при возвращении в город вновь возникает потребность в прежней дозе Симбикорта. Признаков системных и местных побочных эффектов будесонида и формотерола у пациентки не наблюдается, при ежегодной оценке спирометрии показатели стабильно высокие (табл.).

В ноябре 2014 г. в возрасте 35 лет у пациентки диагностирована беременность, наступившая в результате естественного оплодотворения. Беременность протекала без осложнений, на фоне прежней дозы Симбикорта потери контроля и обострения БА не было, потребность в дополнительных ингаляциях как и ранее была невысокой – в пределах 2–3 ингаляций в месяц. В июле 2015 г. родила здоровую доношенную девочку (кесарево сечение под местной анестезией). Последующее наблюдение за ребенком в течение года свидетельствует о нормальном физическом и интеллектуальном развитии.

Таким образом, в основе благоприятного течения и исхода беременности у больных БА лежит разработка индивидуального плана ведения, а многолетнее применение Симбикорта в режиме единого ингалятора, в т. ч. и в период беременности, является эффективным и безопасным.



ЛИТЕРАТУРА

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2016 // <http://www.ginasthma.org>.
- Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М., 2013. http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma_22013.docx. / Russian Respiratory Society. Federal Clinical Recommendations on Diagnostic and Therapy of Bronchial Asthma. M, 2013. http://www.pulmonology.ru/download/clinasthma_22013.docx
- Nathan RA, Thompson PJ, Price D et al. Taking Aim at Asthma Around the World: Global Results of the Asthma Insight and Management Survey in the Asia-Pacific Region, Latin America, Europe, Canada, and the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2015, 3: 734-742.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г. / Patient Information Leaflet Symbicort® Turbuhaler® 80/4,5 µg/dosage (dosed powder for inhalations) taking into account changes No.1, 2, 3. Registration certificate П N 013167/01 dated 28/09/2011.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Игнатова Г.Л., Ильина Н.И. с соавт. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология*, 2016, 1: 2-15. / Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevsky A.S., Ignatova G.L., Ilyina N.I. et al. Approved recommendations on use of a regime of single inhaler of fixed combination budesonide/formoterol (SMART) in therapy of bronchial asthma patients. *Практическая пульмонология*, 2016, 1: 2-15.
- Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.*, 2006, 6: 13.
- Лаврова О.В., Дымарская Ю.Р. Бронхиальная астма и беременность. *Практическая пульмонология*, 2015, 4: 2-9. / Lavrova O.V., Dymarskaya Y.R. Bronchial asthma and pregnancy. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2015, 4: 2-9.
- Smy L, Chan AC, Bozzo P, Koren G. Is it safe to use inhaled corticosteroids in pregnancy? *Can Fam Physician.*, 2014, 60: 809-812.
- Gregersen TL, Ulrik CS. Safety of bronchodilators and corticosteroids for asthma during pregnancy: what we know and what we need to do better. *Journal of Asthma and Allergy*, 2013, 6: 117-125.
- Källén B, Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol.*, 2007, 63: 383-388.
- Cossette B, Beauchesne MF, Forget A et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2014, 112: 459-464.

Симбикорт® Турбухалер® в режиме SMART*— один ингалятор для поддерживающей и симптоматической терапии БА



Жизнь становится лучше, если правильные вещи вместе



- Снижает частоту обострений БА¹
- Быстро облегчает симптомы²
- Действует на воспаление при каждой ингаляции²
- Обеспечивает достижение контроля БА¹

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler)

Регистрационный номер: П N013167/01. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (неадекватно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия), ХОБЛ (Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ₁ < 50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или латентная форма), грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитом, сахарный диабет, неконтролируемая гипокальцемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QT-интервала). Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. А. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с бета2-адреностимулятором короткого действия для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12–17 лет): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. В. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендуемая доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол главным образом выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедление скорости выведения препарата. Дети до 6 лет: Симбикорт Турбухалер не рекомендован детям до 6 лет. Побочные действия: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для б2-адреностимуляторов нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза, содержащий 60 доз и 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

БА – бронхиальная астма.

* SMART – Симбикорт® Турбухалер® в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов БА.

1. Rabe K. F., Pizzichini E. et al., Chest. 2006 Feb; 129(2): 246-256.

2. Balanag V. H. et al. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19(2): 139-147.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г.

SYM_931.931.011_19/11/2015

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1

Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

ВОЗМОЖНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА С ПРЕБИОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В обзоре на основании анализа многочисленных исследований обосновывается целесообразность включения препаратов эссенциальных фосфолипидов в комбинации с другими активными веществами (например, БАД Гепегард Актив®) в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ожирением при наличии связанных с ним состояний/заболеваний и осложнений, прежде всего метаболического синдрома (МС) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Недавно описанный пребиотический эффект БАД Гепегард Актив® позволяет расширить сферу его применения и использовать у пациентов с нарушениями кишечного микробиоценоза.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), терапевтическая практика, нарушение кишечного микробиоценоза, эссенциальные фосфолипиды, пребиотики, Гепегард Актив®.

D.I. TRUKHAN, MD, PhD, professor of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation
FEATURES HEPATOPROTECTORS WITH PREBIOTIC EFFECT IN THERAPEUTIC PRACTICE

Resume: In a review based on an analysis of numerous studies the expediency of incorporating drugs essential phospholipids (eg, dietary supplements Hepaguard Active®) at a range of therapeutic and preventive measures in general therapeutic practice in patients with obesity, in the presence of conditions / diseases and complications associated with it, and especially metabolic syndrome (MS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Recently described prebiotic effect of Hepaguard Active® allows you to expand the scope of its application and use in patients with impaired intestinal microbiocenosis.

Keywords: obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), therapeutic practice, violation of intestinal microbiocenosis, essential phospholipids, prebiotics, Hepaguard Active®.

Последние десятилетия ознаменовались выраженным ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с изменением характера питания и образа жизни населения. По данным ВОЗ, в 2014 г. в мире более 1,9 млрд взрослых имели избыточный вес (индекс массы тела – ИМТ в пределах 25–30 кг/м²), а более 600 млн страдали ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) [1]. В связи с широкой распространенностью ожирения в медицинской литературе в последнее десятилетие стал использоваться термин «globesity», подчеркивающий глобальность и значимость данного явления [2].

В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [2].

Параллельно с увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением наблюдается существенный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистой патологией, а также неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Так, по данным ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44% всех случаев СД 2-го типа, до 23% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В большинстве европейских стран, по данным EASO (European Association for the Study of Obesity), следствием ожирения среди взрослого населения являются 80% случаев СД 2-го типа, 35% случаев ИБС и 55% случаев артериальной гипертензии (АГ) [3].

На сегодняшний день ожирение рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани в результате многочисленных экологических и генетических факторов – «adiposity-based chronic disease (ABCD)» [4]. В 1950 г. ожирение было включено ВОЗ в международную классификацию болезней (МКБ), а в качестве основного критерия диагностики стал рассматриваться ИМТ (табл. 1).

Вместе с тем в ряде проспективных исследований по оценке влияния избыточного веса и ожирения на показатели смертности получены неоднозначные результаты, в частности свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов с избыточным весом и небольшим ожирением по сравнению с пациентами, имеющими нормальный и

Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 2004)

Наличие и выраженность ожирения	ИМТ
Дефицит массы тела	<18,5 кг/м ²
Нормальная масса тела	18,5–24,9 кг/м ²
Увеличение массы тела	25–29,9 кг/м ²
Ожирение 1-й степени	30–34,9 кг/м ²
Ожирение 2-й степени	35–39,9 кг/м ²
Ожирение 3-й степени – «болезненное (морбидное)» ожирение	≥40 кг/м ²

сниженный ИМТ. Поэтому в настоящее время активно обсуждается вопрос поиска дополнительных критериев оценки имеющегося у пациента ожирения. Так, в рекомендациях ААСЕ/АСЕ-2014 (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology) [5] предлагается оценивать стадию ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением состояний, заболеваний или осложнений (табл. 2).

Таблица 2. Классификация ожирения ААСЕ/АСЕ-2014 [8]

Стадия ожирения	ИМТ	Ассоциированная с ожирением патология
Избыточный вес	≥ 25 кг/м ²	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	≥ 30 кг/м ²	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1-й стадии	≥ 25 кг/м ²	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, легкой или средней степени выраженности
Ожирение 2-й стадии	≥ 25 кг/м ²	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, тяжелой степени

К ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям относятся: метаболический синдром (МС), нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2-го типа, дислипидемия, АГ, НАЖБП, ГЭРБ, ночное апноэ, остеоартроз, затруднение/неспособность активно двигаться, синдром поликистозных яичников, стрессовое и urgentное недержание мочи, психологические расстройства/стигматизация [5] и бронхиальная астма [6].

Данная классификация, ориентируясь на возможные проблемы пациентов, которые могут быть связаны с повышением ИМТ, имеет более активную профилактическую направленность по сравнению с простой констатацией уровня ИМТ. Прежде всего это относится к пациентам с ИМТ ≥ 25 кг/м², у которых уже присутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением. Определенная либерализация подхода к пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², у которых на момент обследования отсутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением (ожирение 0 стадии), весьма относительна, поскольку «стадия 0» не гарантирует отсутствия состояний/заболеваний или осложнений в будущем и, соответственно, перехода в стадии 1 и 2. А определенный позитивный импульс в связи с отсутствием проблем, связанных с повышением ИМТ, будет дополнительным фактором для выполнения пациентом профилактических рекомендаций с целью предупреждения возникновения проблем, связанных с ожирением, в дальнейшем.

Одним из наиболее часто ассоциированных с ожирением патологических состояний является метаболический синдром (МС). К основным характеристикам МС относятся увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину

и гиперинсулинемия, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию (АГ). Базовым критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). К дополнительным критериям МС относятся: уровень АД >140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [7].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, и почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в качестве печеночного компонента МС [8–11].

В настоящее время понятие НАЖБП четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий:

- жировую дистрофию (стеатоз печени),
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

Первичная НАЖБП, как правило, ассоциирована с ожирением и эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Так, НАЖБП значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями жирового и углеводного обмена: у 90% пациентов с ожирением [12] и дислипидемией [13, 14], у 3 из 5 пациентов с СД 2-го типа [15, 16]. НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [17, 18], СД 2-го типа, хронической болезни почек и колоректального рака [10, 19]. Вторичная НАЖБП может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне синдрома избыточного бактериального роста, синдрома мальабсорбции, синдрома мальдигестии, некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов и БАД [20].

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний в США и странах Западной Европы. В общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран распространенность НАЖБП варьирует, по данным различных эпидемиологических исследований, в пределах 20–35% (в среднем 25%), а в некоторых этнических груп-

пах, например среди испаноязычного населения, достигает 45% [21]. Распространенность НАЖБП увеличивается с ростом численности людей пожилого возраста [17].

В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болезней печени (ХБП) в США в период с 1988 по 2008 г. [22]. За этот период распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди ХБП выросла с 46,8 до 75,1%. Параллельно росту распространенности НАЖБП росла распространенность ожирения, инсулинорезистентности, СД 2-го типа и АГ.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) имеет место у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всего взрослого населения). Чаще НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет – в 60–75% случаев [23]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволило предположить, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ.

В ходе большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции DIREG_L_01903 (2007, руководитель – академик В.Т. Ивашкин), которое включало более 30 тыс. амбулаторных пациентов, обратившихся к терапевтам муниципальных поликлиник, НАЖБП была зарегистрирована у 27% пациентов. Из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3%, а стеатогепатит и цирроз в 16,8 и 2,9% случаев соответственно. При этом о наличии данного заболевания знал лишь 1% обследованных лиц [8].

В конце 2015 г. экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Национального интернет-общества специалистов по внутренним болезням были подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности НАЖБП DIREG2, проводившегося в 16 городах России в 2013–2014 гг. Участниками исследования стали более 50 тыс. пациентов, побывавших на амбулаторном приеме у гастроэнтерологов, терапевтов, педиатров. По результатам исследования НАЖБП выявлена у 37,3% участников. При этом отмеченный рост заболеваемости приходится в первую очередь на группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. К основным факторам риска развития НАЖБП отнесены: ИМТ больше 27 кг/м², ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Факторы риска выявлены у 92% пациентов с НАЖБП [24].

Из представленных выше эпидемиологических данных следует важный практический вывод: каждый 3–4-й пациент, посещающий терапевта и врача общей практики в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени [8, 24].

Патогенетически обоснованными в лечении НАЖБП, связанной с ожирением, являются мероприятия, направ-

ленные на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки.

Общепринятой схемы медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет. Однако это не исключает возможность использования лекарственных препаратов в дополнение к рекомендациям по диете и режиму.

Лечебные мероприятия при НАЖБП целесообразно проводить как можно раньше, на стадии стеатоза. Большинству пациентов с НАЖБП, связанной с ожирением, показана лекарственная терапия, сочетающая в себе стабилизацию мембран гепатоцитов, антиоксидантную защиту, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность, а также направленная на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей [25–34]. С этой целью обоснованно применение в комплексной терапии НАЖБП эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ).

ЭФЛ представляют собой препараты с высоким содержанием высокоочищенного фосфатидилхолина, полученного из бобов сои. Принципиальным отличием 1,2-диглицерил-фосфатидилхолина (ДЛФХ), главного компонента ЭФЛ, от обычных фосфолипидов является наличие дополнительной молекулы линолевой кислоты в 1-й позиции, что позволяет ему заполнять дефекты мембраны, увеличивая тем самым ее гибкость и текучесть [25, 26, 35].

ЭФЛ являются структурно-функциональной единицей клеточных мембран и обеспечивают их пластичность и высокую функциональную активность. Эффективность ДЛФХ при НАЖБП обусловлена блокадой перекисного окисления липидов (ПОЛ) – активным мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием. Благодаря наличию полиненасыщенных связей ДЛФХ обладает способностью встраиваться в клеточные мембраны и заменять в них фосфолипиды, разрушенные под влиянием оксидативного стресса, цитокинов, алкоголя и экологических токсинов.

Таким образом, терапия ДЛФХ как минимум двумя путями устраняет мембранопатию, развившуюся вследствие оксидативного стресса, и системно снижает воспалительное состояние организма. В печени ДЛФХ активирует триглицерид-липазу, улучшает работу митохондрий и эндоплазматического ретикулума, что приводит к нормализации метаболизма и экскреции липидов. При длительном применении ДЛФХ подавляет воспаление и фиброгенез, препятствует апоптозу гепатоцитов [36–38].

Экзогенные ЭФЛ, поступающие в организм в составе лекарственного препарата, оказывают позитивное влияние на метаболизм липидов и белков, дезинтоксикационную функцию печени, обеспечивают восстановление и поддержание клеточной структуры гепатоцитов, подавляют жировое перерождение и образование соединительной ткани в печени [25, 26, 35, 39–42].

Предпосылками для использования препаратов, содержащих ЭФЛ, при НАЖБП являются доказанное экспериментальным путем [26] комплексное влияние ЭФЛ на процессы восстановления клеточных мембран, антиоксидантное, противовоспалительное и антифибротическое действие. Кроме этого, содержание фосфатидилхо-

лина у пациентов с НАЖБП достоверно снижено по сравнению с таковым у здоровых лиц [42].

На отечественном фармацевтическом рынке сегодня представлено несколько препаратов, содержащих ЭФЛ. Обращают на себя внимание комбинированные средства, сочетающие в своем составе ЭФЛ с активными субстанциями, усиливающими гепатопротекторное действие. Комбинированным гепатопротекторным средством, содержащим ЭФЛ, L-карнитин, витамин Е, является БАД Гепагард Актив® (Евразийский патент №ЕА19268 от 28.02.2014).

L-карнитин – липотропное вещество, ускоряющее процесс утилизации жирных кислот за счет транспорта жирных кислот в митохондрии, где жиры окисляются в процессе β-оксидации. Введение в состав комбинированного средства с ЭФЛ L-карнитина улучшает белок-синтезирующую и детоксикационную функции печени [43, 44]. Универсальный антиоксидант – витамин Е синергично взаимодействует с ЭФЛ, защищает мембраны гепатоцитов от повреждающего действия свободных радикалов, что позволяет сохранить целостность печеночных клеток [45].

Комбинированный состав БАД Гепагард Актив® обуславливает гепатопротекторное и липотропное действие. Результаты клинических наблюдений продемонстрировали эффективность этого средства у пациентов с метаболическим синдромом [46–50]. Также выявлено моделирующее влияние средства Гепагард Актив® на показатели углеводного и липидного обмена, установлено достоверное снижение уровня лептина, а у лиц с избыточной массой тела – количества жировой ткани.

Курсовой прием БАД Гепагард Актив® (по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 мес. и более) поддерживает функции печени, снижает уровень холестерина, лептина. Инновационный состав БАД Гепагард Актив® способствует предупреждению формирования стеатоза печени, особенно у коморбидных больных (при ожирении, СД).

Эффективность БАД Гепагард Актив® отмечена в целом ряде клинических исследований и обзоров [29, 30, 46–59].

Применение Гепагарда Актив в течение 2 мес. у полных женщин сопровождалось снижением степени ожирения, уменьшением ОТ, улучшением показателей липидного (триглицериды, общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности) и углеводного обмена. По данным биоимпедансного исследования состава тела отмечалось достоверное снижение процента жировой ткани и висцерального жира. При оценке качества жизни у больных, прошедших программу реабилитации с включением БАД Гепагард Актив®, наблюдалось выраженное благоприятное влияние на такие параметры, как «энергичность», «эмоциональные реакции» и «сон», что свидетельствует о значимом повышении жизнеспособности и улучшении эмоционального фона [48–51].

Известно, что при длительном голодании наиболее значимым является дефицит в организме лецитина, что приводит к нарушению функции печени. Гепагард Актив® содержит основные жизненно необходимые компоненты, недостаток поступления которых актуален в периоды голодания. Применение при выходе из голодания эссенциальных фосфолипидов (например, БАД Гепагард Актив®)

способствует мягкому выходу и ускоряет восстановление функций печени [48, 56].

Прием пациентами с НАЖБП средства Гепагард Актив® по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 мес. продемонстрировал положительную динамику симптомов, улучшение состояния гепатобилиарного тракта, нормализацию липидного спектра, что сопровождалось снижением массы тела, повышением качества жизни пациентов [46–48].

Прием Гепагарда Актив также сопровождается улучшением сократительной функции желчного пузыря [54]. При курсовом приеме отмечены положительные сдвиги показателей перекисного и иммунного гомеостаза, нормализация холестерина обмена, улучшение физических и психических аспектов качества жизни пациентов [48–50].

Приведенные выше исследования обосновывают целесообразность включения БАД Гепагард Актив® в комплекс профилактических и лечебных мероприятий в общетерапевтической практике у пациентов с ожирением при наличии состояний с ним связанных, и прежде всего МС и НАЖБП.

Печень является многофункциональным органом, выполняющим в организме различные функции. Кишечная микрофлора по своей роли в поддержании гомеостаза не уступает любому другому жизненно важному органу. Все это позволяет рассматривать ее как самостоятельный орган. Отмечается значительная схожесть и синергизм функций печени и нормальной кишечной микрофлоры. К общим относятся детоксикационная, пищеварительная, антихолестеринемическая, синтетическая, иммуномодулирующая и антиаллергическая функции [59]. В настоящее время активно изучаются патогенетические аспекты нарушений функции печени при изменении кишечного микробиоценоза и «страданий» кишечника при хронических заболеваниях печени [60].

«Проблемы» кишечника в первую очередь обусловлены хронической билиарной недостаточностью (ХБН) – уменьшением количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 ч после введения раздражителя. Легкая степень ХБН клинически проявляется небольшими болями и чувством тяжести в правом подреберье и/или эпигастральной области, небольшим похуданием, непереносимостью жирной пищи, склонностью к запорам, метеоризмом, слабовыраженными симптомами гиповитаминоза витаминов группы В [61, 62].

С другой стороны, при длительном течении нарушения кишечного микробиоценоза (особенно избыточного бактериального роста в тонкой кишке) увеличивается риск развития метаболических заболеваний печени и поражения внепеченочной билиарной системы, таких как неалкогольный стеатоз и стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, внутривнутрипеченочный интрагепатобилиарный холестаза, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные процессы и дисфункциональные нарушения внепеченочного билиарного тракта [28, 59].

Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза, представляющаяся простой с теоретических позиций и в эксперименте, на практике часто является сложной зада-

чей. Сочетания пробиотиков и пребиотиков бывает недостаточно. Необходимо учитывать изменения моторики кишечника, возможные нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы и наличие хронической билиарной недостаточности [62].

В связи с этим представляют интерес результаты исследования, проведенного в Северно-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова. На первом этапе Гепагارد Актив® назначался пациентам с НАЖБП и дисбактериозом кишечника. У больных НАЖБП после приема Гепагарда Актив отмечалось улучшение функции печени за счет повышения ее белково-синтетической функции, нормализации липидного профиля и уменьшения выраженности астеновегетативного синдрома. При этом у пациентов была отмечена нормализация микрофлоры кишечника по результатам бактериологического исследования и при количественном определении представителей основных бактериальных групп в кале методом ПЦР, что позволило исследователям предположить наличие у гепатопротектора Гепагарад Актив® нормализующего действия не только на функцию печени, но и на состояние кишечного микробиоценоза [63].

Назначение на 2-м этапе исследования Гепагарда Актив по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 28–30 дней пациентам с дисбактериозом кишечника, но без сопутствующей хронической патологии печени способствовало нормализации состава кишечной микрофлоры. Полученные результаты позволили авторам предположить наличие у препарата пребиотического эффекта [63].

В сравнительном исследовании влияния на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры препаратов Гепагарад Актив®, Эубикор® и Эссенциале® было отмечено, что Гепагарад Актив® эффективнее нормализует состояние кишечного микробиоценоза по сравнению с Эубикором, при этом стабильное состояние пациентов сохраняется и спустя 3 мес. после отмены препарата, тогда как у пациентов, принимавших Эубикор®, спустя 3 мес. отмечается ухудшение состояния до исходного уровня. Применение другого гепатопротектора из группы ЭФЛ – Эссенциале® не сопровождалось нормализацией кишечного микробиоценоза [63].

Таким образом, Гепагарад Актив® может быть рекомендован к применению в общетерапевтической практике у пациентов не только с ожирением, МС и НАЖБП, но и с нарушениями кишечного микробиоценоза.



ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet N°311 Updated January 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2014 Aug 30, 384(9945): 766-81.
- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E et al. Obesity: The gateway to ill health – an EASO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*, 2013, 6(2): 117-20.
- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization, 2013.
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JJ et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*, 2014 Sep, 20(9): 977-89.
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2011 г.: Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с. / Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). 2011 Update: Transl. from English. M.: Russian Respiratory Society, 2012. 108 p.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013/>.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации). М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Y.O. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (Methodical guidelines). M.: M-Vesti Publishing House OOO, 2009. 20 p.
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни*, 2010, 2: 72-8. / Drapkina O.M., Gatsolayeva D.S., Ivashkin V.T. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*, 2010, 2: 72-8.
- Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*, 2015, 239: 192-202.
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. *Медицинский совет*, 2016, 4: 116-122. / Trukhan D.I. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity: prospects for essential phospholipids. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 4: 116-122.
- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol.*, 2006, 45(4): 600-6.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, 2013, 5(5): 1544-60.
- Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabet Res Investig.*, 2013, 4(6): 517-24.
- Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1139-44.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2015. 119 с. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Clinical pattern, diagnosis and treatment of major endocrine and hematologic diseases. Novokuznetsk: Poligrafist OOO, 2015. 119 p.
- Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.*, 2013, 167(4):1109-17.
- Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*, 2008, 51(11): 1947-53.
- Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1174-97.
- Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет*, 2016, 5: 70-3. / Trukhan D.I., Mazurov A.L. Drug-induced liver disease: relevant issues of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 5: 70-3.
- Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40: 5-10.
- Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*, 2011, 5: 261-7. / Younossi ZM, Stepanova M, Affendy M et al. Changes in the prevalence of major chronic liver disease in the United States from 1998 to 2008. *Klinicheskaya Gastroenterologiya i Gepatologiya. Russian edition*, 2011, 5: 261-7.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1202-19.
- Подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности неалкогольной жировой болезни печени. URL: <http://con-med.ru/news/podvedeny-itogi-id=113570/>. / The results of the All-Russian epidemiological study of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. URL: <http://con-med.ru/news/podvedeny-itogi-id=113570/>.
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для

- практикующих врачей. Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2007. 1045 с. / Rational pharmacotherapy of digestive diseases: a guide for practitioners. Under the gen. ed. of V.T. Ivashkin. M.: Litterra, 2007. 1045 p.
26. Гастроэнтерология. Национальное руководство под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной, М., ГЭОТАР-Медиа, 2008, 700, с. 37. / Gastroenterology. National Guidelines ed. by V.T. Ivashkin, T.L. Lapina, M., GEOTAR Media, 2008, 700, p. 37.
 27. Ratziu V.A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH. EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. Program and Abstracts. P. 29.
 28. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2010. 264 с. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Liver diseases. SPb: Foliant publishing ООО, 2010. 264 p.
 29. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 1: 3-9. / Trukhan D.I. Nonalcoholic fatty liver disease in the first contact doctor's practice. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2012; 1: 3-9.
 30. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики. *Терапевт*, 2013, 8: 4-15. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: dietary and therapeutic recommendations of a general practitioner. *Terapevt*, 2013, 8: 4-15.
 31. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Справочник врача общей практики*, 2013, 3: 58-68. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Viktorova I.A. The role of general practitioner in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Spravochnik vracha Obschey Praktiki*, 2013, 3: 58-68.
 32. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 1: 63-8. / Trukhan D.I. Nonalcoholic fatty liver disease in the first contact doctor's practice. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2013, 1: 63-8.
 33. Трухан Д.И. Non-alcoholic fatty liver disease: medical and dietary advice of a doctor-of-first-contact. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*, 2014, 2: 10-5.
 34. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Медицинский совет*, 2015, 17: 78-84. / Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic and dietary recommendations at the stage of primary health care. *Meditsinskiy Sovet*, 2015, 17: 78-84.
 35. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Зайцева Е.В. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum*, 2011, 1: 34-7. / Maev I.V., Dicheva D.T., Lebedeva E.G., Zaitseva E.V. Role of essential phospholipids in the current treatment regimens for NASH. *Consilium Medicum*, 2011, 1: 34-7.
 36. Lieber CS, Robins SJ, Li J et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in baboon. *Gastroenterology*, 1994, 106: 152-9.
 37. Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J. Hepatol.*, 1996, 24: 604-13.
 38. Watanabe A, Kobayashi M, Morishita N, Nagashima H. Multimodal treatment resulting in a rapid improvement of fatty liver disease in obese patients. *Curr Ther. Res.*, 1988, 43: 239-46.
 39. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. *Лечащий врач*, 2010, 2: 43-5. / Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis in metabolic syndrome: focus on the essential phospholipids. *Lechaschiy Vrach*, 2010, 2: 43-5.
 40. Буеверов А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2008, 1: 2-7. / Buyeverov A.O., Yeshanu V.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Essential phospholipids in the complex treatment of steatohepatitis of mixed origin. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2008, 1: 2-7.
 41. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol. Rep.*, 2011, 63: 643-59.
 42. Шульпекова Ю.О. Алкогольная болезнь печени: опираясь на замечательные работы Чарльза С. Либера. *РМЖ*, 2010, 13: 815-8. / Shulpekova Y.O. Alcoholic liver disease: drawing on the excellent work of Charles S. Lieber. *RMZ*, 2010, 13: 815-8.
 43. Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лукашевич Г.М. L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению. *Современная гастроэнтерология*, 2012, 2: 114-21. / Gubergrits N.B., Golubova O.A., Lukashovich G.M. L-carnitine: from biochemical properties to clinical use. *Sovremennaya Gastroenterologiya*, 2012, 2: 114-21.
 44. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2012, 1: 83-6. / Vertkin A.L. L-carnitine in clinical practice: proven effects. *Neurologiya i Revmatologiya. Supplement to Consilium Medicum*, 2012, 1: 83-6.
 45. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с. / Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro- and micronutrients. M.: GEOTAR-Media, 2008. 960 p.
 46. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 4: 39-44. / Seliverstov P.V., Radchenko V.G. Optimizing therapy of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2014, 4: 39-44.
 47. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии. *Медицинский альманах*, 2014, 1: 38-40. / Seliverstov P.V., Radchenko V.G. Nonalcoholic fatty liver disease, new treatment options. *Meditsinskiy Almanakh*, 2014, 1: 38-40.
 48. Несина И.А., Люткевич А.А., Белая Н.Г. Ожирение как фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Подходы к коррекции избыточной массы тела и ожирения. *Медицинский совет*, 2014, 17: 33-7. / Nesina I.A., Lyutkevich A.A., Belaya N.G. Obesity as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. Approaches to correction of overweight and obesity. *Meditsinskiy Sovet*, 2014, 17: 33-7.
 49. Несина И.А. Ожирение как фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Подходы к коррекции избыточной массы и ожирения. *Медицинский альманах*, 2015, 1: 70-3. / Nesina I.A. Obesity as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. Approaches to correction of overweight and obesity. *Meditsinskiy Almanakh*, 2015, 1: 70-3.
 50. Несина И.А., Люткевич А.А. Гепагард Актив: оценка эффективности в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 16: 6-11. / Nesina I.A., Lyutkevich A.A. Hepaguard Active: efficacy evaluation in the risk group for developing non-alcoholic fatty liver disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 16: 6-11.
 51. Несина И.А., Егорова Л.С., Люткевич А.А. Практический опыт применения Гепагард у больных хроническими гепатитами. *Фарматека*, 2011, 15: 99-103. / Nesina I.A., Egorova L.S., Lyutkevich A.A. Practical experience with Hepaguard in patients with chronic hepatitis. *Pharmateka*, 2011, 15: 99-103.
 52. Грищенко Е.Б. Комбинированные гепатопротекторы в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Ремедиум*, 2012, 12: 32-3. / Grischenko E.B. Combination hepatoprotectors in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Remedium*, 2012, 12: 32-3.
 53. Грищенко Е.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени – необходимость профилактики и терапии. *Ремедиум*, 2013, 3: 38-9. / Grischenko E.B. Nonalcoholic fatty liver disease – prevention and treatment needs. *Remedium*, 2013, 3: 38-9.
 54. Видманова Т.А., Авдеева Н.В., Жукова Е.А. и др. Эффективность использования БАД «Гепагард»® в комплексной терапии сочетанной гастроуденальной и билиарной патологии у детей школьного возраста. *Медицинский альманах*, 2013, 1: 62-5. / Vidmanova T.A., Avdeeva N.V., Zhukova E.A. et al. The effectiveness of using dietary supplement «Hepaguard»® in multimodal treatment of concomitant gastroudodenal and biliary diseases in school-age children. *Meditsinskiy Almanakh*, 2013, 1: 62-5.
 55. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. Роль гепатопротекторов в терапии заболеваний печени. *Фарматека*, 2014, 14: 76-9. / Grischenko E.B., Schekina M.I. The role of hepatoprotectors in the treatment of liver diseases. *Pharmateka*, 2014, 14: 76-9.
 56. Антоненко О.М. Правильное снижение веса: поддержка функции печени. *Фарматека*, 2014, 2: 92-5. / Antonenko O.M. The right weight loss: supporting the liver function. *Pharmateka*, 2014, 2: 92-5.
 57. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 2: 16-22. / Zvenigorodskaya L.A. Non-alcoholic fatty liver disease: evolution of ideas. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 2: 16-22.
 58. Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. *Архив внутренней медицины*, 2015, 1: 19-26. / Seliverstov P.V. Non-alcoholic fatty liver disease: from theory to practice. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2015, 1: 19-26.
 59. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2013. 154 с. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. The clinical pattern, diagnosis and treatment of major diseases of the liver and pancreas. Novokuznetsk: Poligrafist ООО, 2013. 154 p.
 60. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Страдания кишечника при заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2014, 2: 66. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Sufferings of the intestine in liver diseases. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2014; 2: 66.
 61. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит, 2011. 176 с. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Lyalyukova E.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. SPb: SpetsLit, 2011. 176 p.
 62. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2013. 144 с. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Intestinal diseases. Clinical pattern, diagnosis and treatment. SPb: SpetsLit, 2013. 144 p.
 63. Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Ситкин С.И. Способ лечения больных дисбактериозом кишечника. Патент RU2571495C1. Опубликовано 20.12.2015. Бюл. №35. / Seliverstov P.V., Radchenko V.G., Sitkin S.I. A method for treating patients with intestinal dysbiosis. Patent RU2571495C1. Published on 20.12.2015. Bull. №35.

ЧТО МЫ ЗНАЕМ

О СИНДРОМЕ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) довольно сложная, важная и активно изучаемая на данный момент проблема в клинической практике. В настоящее время нет четких рекомендаций в отношении диагностики СИБР. В последнее время все чаще используют дыхательные тесты, которые, однако, обладают различной специфичностью и чувствительностью. Диагностировать и проводить дифференциальную диагностику СИБР непросто, но вместе с тем и важно, поскольку это позволяет оптимизировать лечение больного.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дыхательные тесты, лечение.

M.F. OSIPENKO, MD, Prof., M.I. SKALINSKAYA, PhD in medicine, Y.A. KULYGINA, S.I. KHOLIN, PhD in medicine, Y.A. KRASNER
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia
WHAT WE KNOW ABOUT EXCESSIVE BACTERIAL GROWTH SYNDROME

The excessive bacterial growth syndrome (EBGS) is a rather complicated, important and currently actively studied problem in the clinical practice. Currently there are no strict recommendations in respect of EBGS diagnostics. Respiratory tests have been extensively used of late that have various specificity and sensitivity. It's difficult to diagnose and to conduct differential diagnostics of EBGS but important as well as it allows optimization of the patient therapy.

Keywords: excessive bacterial growth syndrome, diagnostic tests, therapy.

Концепция синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) впервые была предложена Barker и Hummel в 1939 г., обнаружившими макроцитарную анемию у пациентов с кишечными стриктурами, и активно развивается в последнее десятилетие.

В настоящее время окончательно ясно, что микробиота кишечника человека создает сложную полимикробную экосистему с высокой плотностью заселения, широким разнообразием культур и сложностью взаимодействия микроорганизмов как между собой, так и с макроорганизмом. Двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тощей, как правило, содержат небольшое количество бактерий, обычно лактобацилл и энтерококков, грам-отрицательных аэробов или положительных факультативных анаэробов ($<10^4$ КОЕ/мл). Coli-формные бактерии могут присутствовать временно ($<10^3$ КОЕ/мл), а анаэробные представители и бактероиды у здоровых лиц обнаруживаться не должны. По данным опубликованных исследований, в трети случаев у здоровых добровольцев аспират тощей кишки был стерил. Дистальный отдел подвздошной кишки представляет собой переходную зону между единичными аэробными бактериями проксимального отдела тонкой кишки и большим количеством анаэробных микроорганизмов толстой кишки [1, 2].

Считается, что у здорового человека допускается нахождение отдельных групп бактерий в просвете тонкой кишки в низкой концентрации. Бактерии не образуют скоплений и пространственных структур, а содержимое просвета отделено от слизистой оболочки кишки слоем слизи [3]. Любой дисбаланс этого сложного кишечного микробиома, как качественный, так и количественный, может иметь значимые последствия для здоровья макро-

организма, в т. ч. в виде появления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР).

Vouhnik Y. et al при исследовании аспиратов тонкой кишки у 63 пациентов с диареей и симптомами мальабсорбции в 87% случаев выявили СИБР. При этом авторы этой работы выделили суммарно 141 разновидность аэробных штаммов, среди которых наиболее часто встречались: стрептококк (60%), кишечная палочка (36%), стафилококк (13%), клебсиелла (11%), и 117 анаэробных – бактероиды (39%), лактобактерии (25%), клостридии (20%) и прочие [4].

Распространенность СИБР в общей популяции неизвестна. Так, к примеру, опираясь на незначительное количество результатов исследований, у здоровых добровольцев частота колебалась от 2,5 до 22% [5, 6, 7].

В организме человека несколько ключевых механизмов могут играть роль в предотвращении бактериального перероста в тонкой кишке. Некоторые факторы способны отрицательно влиять на один или более из этих защитных механизмов и повышают риск развития СИБР (табл. 1). К ним относятся врожденные и приобретенные аномалии тонкой кишки – дивертикулы, стриктуры, свищи, энтериты, вызванные воспалительными заболеваниями кишечника; хирургическое remodelирование ЖКТ, влияющее на моторику тонкой кишки, продукцию соляной кислоты или позволяющее мигрировать бактериям толстой кишки в тонкую. Пожилой возраст может оказать влияние на моторику кишечника, панкреатобилиарную секрецию и абсорбцию, увеличивая тем самым риск развития СИБР [8].

К заболеваниям, повышающим риск СИБР, относят сахарный диабет, склеродермию, целиакию, амилоидоз, гипотиреоз, гастропарез, цирроз печени, хронический панкреатит, синдром иммунодефицита, хроническую болезнь почек и др. [7, 9, 10–13].

Использование некоторых лекарственных препаратов может увеличить риск СИБР, например, наркотические анальгетики, изменяющие моторику ЖКТ. Вопрос повышения риска СИБР при длительном приеме ингибиторов протонной помпы в настоящее время остается спорным, несмотря на большую распространенность СИБР при ахлоргидрии.

Данные по частоте СИБР при некоторых патологиях значимо варьируют. Например, распространенность СИБР у пациентов, соответствующих критериям СРК, по разным данным, колеблется от 30 до 85% [5, 14–16]. При целиакии без ответа на безглютеновую диету, при циррозе печени частота СИБР составляет, по некоторым данным, 50% [17–19]. У пожилых людей (от 70 до 94 лет) с лактазной недостаточностью СИБР был зафиксирован в 90% [20]. У пациентов с морбидным ожирением без гастроинтестинальных симптомов СИБР был обнаружен в 17% (по сравнению с 2,5% у людей с нормальной массой тела) [6].

В настоящее время большое внимание уделяется вкладу СИБР в клиническую картину органических заболеваний ЖКТ, а также признается его роль в генезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, метеоризм, диарею, абдоминальную боль, тошноту и потерю веса [21]. Степень проявления СИБР может различаться от неспецифических симптомов до развившейся мальабсорбции, стеатореи и широкого спектра признаков нутритивной недостаточности (дефицит витаминов В₁₂, А, D, Е), как клинически незначимых, так и с симптомами в виде периферической нейропатии, остеопороза, мегалобластной анемии, «куруиной слепоты» и др.

Бактерии, формирующие СИБР, могут существенно вмешиваться в ферментативные, абсорбционные и метаболические процессы макроорганизма. Так, может уменьшаться активность дисахаридаз из-за процесса воспаления щеточной каймы энтероцитов. Возможно избыточное потребление фруктозы, лактозы и сорбита бактериальной флорой тонкой кишки, проявляющееся симптомами мальабсорбции углеводов, повышением кишечной проницаемости или отеком кишечной стенки, приводящим к нарушению всасывания белков. Дефициты витаминов могут быть связаны как с избыточным их потреблением микроорганизмами (например, витамина В₁₂ анаэробной флорой), так и с нарушением всасывания (например, жирорастворимых витаминов вследствие деконъюгации желчных кислот бактериями) [7].

Спектр изучаемых взаимосвязей гастроинтестинальных заболеваний с СИБР продолжает расширяться. Большое внимание уделяется, например, функциональной патологии ЖКТ: взаимосвязи ее наличия с СИБР и дифференциальной диагностике между этими проблемами из-за сходства клинических проявлений.

А вот данных по взаимосвязям СИБР с воспалительными заболеваниями кишечника крайне мало. P. Rutgeerts et al. озвучили эту проблему у пациентов с болезнью Крона тонкой кишки с 1981 г. В целом, по данным нескольких опубликованных исследований, частота СИБР при болезни Крона (БК) в среднем составляет около 25% [22–25]. Во многих случаях СИБР может быть даже не

заподозрен из-за сходства симптомов с проявлениями обострения БК [25]. Факторами, ассоциированными с большей частотой СИБР, можно назвать недостаточность илеоцекального клапана, в т. ч. в результате илеоцекальной резекции, колэктомии и свищи тонкой кишки [22–25]. Сравнительно недавно были опубликованы результаты исследования, которые показали частоту СИБР у больных с БК около 16,8% [26]. Из 107 пациентов 58% находились на базисной терапии иммунодепрессантами, 19,6% – на биологической терапии (антиФНО: инфликсимаб и адалимумаб). Однако ассоциации между приемом данных групп препаратов и обнаружением СИБР выявлено не было [26]. В опубликованном исследовании в 2009 г. у 150 пациентов с БК не выявлено ассоциации между наличием СИБР и лечением препаратами 5-аминосалициловой кислоты, местными или системными стероидами или иммунодепрессантами [27].

Castiglione с соавт. отмечают большую частоту СИБР у пациентов с БК, подвергавшихся оперативному лечению (30%), в сравнении с неоперированными больными (18%). По результатам исследований Klaus J. и Spaniol U. (2009) СИБР может имитировать обострение БК, включая увеличение частоты дефекаций и потерю массы тела [25].

Данных по распространенности СИБР у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и их взаимосвязи в доступной

Таблица 1. Состояния, ассоциированные с СИБР

Врожденные и приобретенные анатомические аномалии тонкой кишки

- врожденные аномалии анатомии тонкой кишки
- дивертикулы тонкой кишки
- стриктуры тонкой кишки
- фистулы тонкой кишки
- воспаление и отек с изменением просвета при болезни Крона тонкой кишки

Хирургические вмешательства

- фундапликация желудка
- резекция желудка
- шунтирование желудка
- резекция тонкой кишки
- резекция илеоцекального клапана

Моторные нарушения желудочно-кишечного тракта

- гастропарез
- псевдообструкция тонкой кишки
- гипомоторика толстой кишки

Другие заболевания ЖКТ

- целиакия
- хронический панкреатит
- ахлоргидрия
- цирроз печени

Системные нарушения

- сахарный диабет
- склеродермия
- амилоидоз
- гипотиреоз
- синдром иммунодефицита
- хронические заболевания почек

Другие факторы

- пожилой возраст
- употребление наркотиков
- длительный прием ИПП

литературе практически нет. Хотя высказываются предположения, что СИБР при ЯК – проявление полимикробной инфекции [28].

Диагностика синдрома избыточного бактериального роста требует самостоятельного пристального изучения.

Метод выявления СИБР с помощью исследования аспирата тонкой кишки является «золотым» стандартом диагностики. Для его осуществления эндоскопически или под контролем рентгеновского аппарата в тонкую кишку помещается стерильный катетер с целью избежать контаминации аспирата [26]. Полученный аспират бактериологически исследуется с выделением аэробных и анаэробных культур. Однако более чем в 50 опубликованных обзорах по этой тематике в период с 1996 по 2007 г. отмечается значительное разнообразие подходов к определению культур аспирата [29]. Нет и стандартизации в отношении параметров КОЕ/мл для установления диагноза СИБР; в ранее проводимых исследованиях использовались разные значения от 10^4 КОЕ/мл до более чем 10^7 КОЕ/мл [30]. К ограничениям метода относится его стоимость, инвазивность, время проведения, сохраняющийся риск внешней контаминации образцов, зависимость результата от мест забора материала. Также высока вероятность выделения не всех видов микроорганизмов, и остается неясным вопрос при выделении нескольких культур, какая именно ответственна за возникновение симптомов СИБР. С практической точки зрения рекомендуется ориентироваться на пороговое значение 10^5 КОЕ/мл аспирата при бактериальном подсчете.

В отличие от метода исследования аспирата тонкой кишки дыхательные тесты более безопасны, неинвазивны, недороги, что делает их более доступными. С помощью дыхательных тестов возможно диагностирование СИБР как в проксимальных, так и в дистальных отделах тонкой кишки, поскольку методика основана на измерениях концентрации газов в выдыхаемом воздухе. К недостаткам дыхательных тестов нужно отнести их неспецифичность в отношении определения штаммов бактерий, а также влияние скорости транзита по тонкой кишке на диагностическую ценность результата. Несмотря на недостатки, дыхательные тесты являются корректными скрининговыми методиками выявления СИБР.

Наиболее используемые тесты основаны на измерении в выдыхаемом воздухе меченого диоксида углерода (CO_2), водорода и метана. Для определения меченого CO_2 используются пероральные субстраты ^{14}C -гликохолат и ^{13}C -гликохолат, ^{14}C -ксилоза или ^{13}C -xylose [31]. Для оценки концентрации водорода и метана в выдыхаемом воздухе используются пероральная глюкоза или лактулоза [32].

Дыхательный тест с использованием ^{14}C -гликохолата основан на доставке меченого ^{14}C с помощью гликолевой кислоты, которая, как все желчные кислоты, в норме всасывается в подвздошной кишке. Любое количество гликолевой кислоты может до абсорбции метаболизироваться бактериями в тонкой кишке либо уже в случаях мальабсорбции – в толстой кишке. В результате бактериального метаболизма выделяется меченый углерод, кото-

рый всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом. Рост его концентрации после 4–6 ч интерпретировался как позитивный (в отношении СИБР) результат исследования. Существенный недостаток теста – это неспособность различить место (тонкая или толстая кишка) бактериальной деконъюгации углерода от гликолевой кислоты при быстром транзите по тонкой кишке. Поэтому и значительный разброс показателей чувствительности (33–100%) и специфичности (76–86%) метода в диагностике СИБР. Наряду с радиоактивностью субстрата это значимо ограничивает использование метода в клинической практике [33].

В настоящее время большое внимание уделяется вкладу СИБР в клиническую картину органических заболеваний ЖКТ, а также признается его роль в генезе разных гастроинтестинальных симптомов, включая вздутие живота, метеоризм, диарею, абдоминальную боль, тошноту и потерю веса

Основанный на схожем принципе бактериального метаболизма метод с применением ксилозы конъюгированной с ^{13}C или ^{14}C также ограничен в применении, т. к. субстрат не подходит для метаболизма колиформными бактериями, включая *Escherichia coli*, энтерококки, клостридии. Поэтому риск ложноотрицательных результатов возрастает [34].

Дыхательные тесты, основанные на измерении двуокиси углерода в выдыхаемом воздухе, подразумевают оценку количества меченого CO_2 в выдыхаемом воздухе в интервалах от 4 до 24 ч. Для метода используется радиоактивный изотоп углерода ^{14}C или нерадиоактивный ^{13}C , поскольку лишь таким способом возможно учесть различие от эндогенного CO_2 , концентрация которого вариабельна в зависимости от состояния организма. Но стоимость субстрата и радиоактивность изотопа ограничили применение этого теста в рутинной практике [35].

Водородный и метановый дыхательные тесты могут применяться в качестве альтернативы углероду для выявления СИБР. В основе также принцип бактериальной ферментации субстратов неадсорбированных углеводов, являющихся единственным источником водорода и метана в выдыхаемом воздухе [36]. Концентрация водорода и метана может быть измерена с помощью хроматографии выдыхаемых газов. Добавочное измерение концентрации метана, как предполагают исследователи, повышает точность результата дыхательного теста в отношении СИБР, поскольку 20–30% популяции бактерий характеризуется особенностью продукции метана в качестве основного метаболита углеводов, поэтому не учитываются при моноизмерении уровня водорода [37]. Наиболее часто используемые субстраты – это глюкоза и лактулоза, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки, но в сравнении с мечеными углеродами наделяют такой метод меньшей стоимостью и большей безопасностью.

Чтобы избежать различий в тактике выполнения и интерпретации результатов водородного и метанового тестов, экспертная группа конференции Римского консенсуса разработала рекомендации по его осуществлению и подготовке пациентов (табл. 2).

Существуют разногласия в отношении повышенного исходного уровня водорода во выдыхаемом воздухе, что может быть связано с плохой гигиеной ротовой полости, нарушением всасывания углеводов в желудке, тонкой или толстой кишке или предшествующим курением. Желательно отменить проведение дыхательного теста, если базальный уровень водорода выше, чем 16 ppm, при нарушениях при подготовке, поскольку это может быть причиной ложноположительного результата. Базовый уровень водорода в выдыхаемом воздухе более чем 20 ppm свидетельствует о наличии СИБР [38].

Водородный/метановый тесты с лактулозным субстратом. Лактулоза представляет собой синтетический, невсасывающийся дисахарид, состоящий из фруктозы и галактозы, которая начиная со слепой кишки метаболизируется бактериями до короткоцепочечных жирных кислот и газов, включая водород и/или метан, адсорбирующихся в системный кровоток и выделяющихся с выдыхаемым воздухом. На этих характеристиках основана методика определения скорости ороцекального транзита. Точность лактулозного дыхательного теста в отношении СИБР по результатам клинических исследований сильно варьирует: чувствительность в диапазоне от 17 до 68%, а специфичность в пределах от 44 до 86%, что может быть связано со скоростью ороцекального транзита у испытуемых пациентов [39].

Водородный/метановый дыхательные тесты с использованием глюкозы, которая является моносахаридом и в физиологических условиях полностью всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки. При наличии СИБР

ферментация происходит ранее абсорбции. Классический протокол такого теста, так же как и лактулозного, связан с повышением экскреции водорода/метана с выдыхаемым воздухом после принятия 50 г глюкозы. При этом положительный результат фиксируется при повышении концентрации водорода более 12 ppm от базального уровня к 120–240-й минуте. Чувствительность теста колеблется от 20 до 93% и специфичность – от 30 до 86%. Однако глюкоза не доходит до подвздошной кишки, и при наличии СИБР дистальных отделов тонкой кишки возможен ложноотрицательный результат [39, 40].

Крайне важный аспект СИБР – его терапия, которая всегда связана с назначением антибактериальных препаратов, что в свою очередь может привести к росту множественной лекарственной устойчивости штаммов бактерий и появлению патогенных штаммов *Clostridium difficile*, золотистого стафилококка, энтерококка и пр.

Было доказано, что лечение антибиотиками с применением норфлоксацина или амоксициллина/клавуланата значительно более эффективно, чем плацебо, при лечении СИБР [25]. В лечении СИБР используются различные антибактериальные препараты: тетрациклин (внутри по 0,25 г 4 р/сут), ампициллин (внутри по 0,5 г 4 р/сут), метронидазол (внутри по 500 мг 3 р/сут), ципрофлоксацин (внутри по 500 мг 2 р/день), норфлоксацин (внутри по 800 мг/сут), ванкомицин (внутри по 125 мг 4 р/день). В последнее время предпочтительнее использование невсасываемого антибиотика рифаксимин (внутри по 400–600 мг 2 р/сут) [41, 42]. По данным литературы, применение рифаксимиона привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% больных [27]. В недавно опубликованном метаанализе был сделан вывод, что рифаксимин действительно более эффективен, чем плацебо, для глобального улучшения клинических симптомов СИБР [43]. Несколько исследований

изучили потенциальную роль для применения пре- и пробиотиков в сочетании с рифаксимином для лечения СИБР. Нормализация результатов водородного дыхательного теста хорошо коррелирует с купированием ряда симптомов и была значительно выше у больных, получающих рифаксимин в комбинации с пробиотиками, по сравнению с монотерапией рифаксимином (87,1 против 62,1%, $p = 0,02$). Последовательное назначение рифаксимиона, пре- и пробиотиков является более эффективным [43].

Данные о лечении СИБР у пациентов с БК и ЯК скудны. Castiglione и соавт. выявили, что антибиотики эффективны и хорошо переносятся в лечении СИБР у данной категории больных. Так, у 145 пациентов с болезнью Крона, из которых у 29 (20%) был диагностирован СИБР с помощью дыхательного теста с лактулозой, ципрофлоксацин (15 ответчи-

Таблица 2. Рекомендации по подготовке и проведению водородного и метанового дыхательного тестов

Подготовка	Не использовать антибиотики в течение 4 недель до тестирования
	Не использовать препараты висмута в течение 2–4 недель до тестирования
	Не использовать пробиотики в течение 2–4 недель до тестирования
	Не использовать прокинетики в течение 3 периодов полужизни до тестирования
	Не проводить очищение толстой кишки в течение 4 недель тестирования
	Соблюдать диету с исключением сложных углеводов (макаронны, хлеб, крупы, пищевые волокна, клетчатка, бобовые) накануне тестирования
	Исключить прием пищи перед тестированием, включая ночной период
	Исключить курение перед и во время проведения тестирования
	Во время забора образцов нужно избегать интенсивной физической нагрузки
	Прополоскать рот раствором хлоргексидина перед приемом субстрата
Выполнение теста	Образцы выдыхаемого воздуха должны быть получены после максимального вдоха с последующей 15-секундной задержкой дыхания и длительным выдохом
	Анализ полученной пробы должен быть выполнен в течение 6 ч после сбора, либо образцы помещаются на хранение при температуре -20 °С (в случае если образцы собраны в стерильные герметичные пакеты)

ков на терапию из 15) показал небольшой и статистически несущественный выигрыш в плане эффективности и переносимости по сравнению с метронидазолом (13 ответчиков из 15) [41].

Таким образом, способность точно диагностировать СИБР является значимой проблемой, учитывая потенциальные негативные последствия эмпирического лечения с назначением системных антибиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

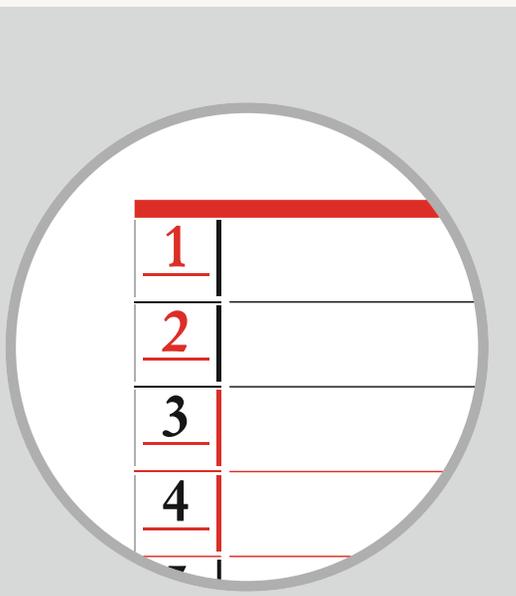
СИБР довольно сложная, важная и активно изучаемая проблема в клинической практике, и прежде всего в гастроэнтерологии. Диагностировать и проводить дифференциальную диагностику СИБР непросто, но вместе с тем и важно, поскольку позволяет оптимизировать лечение больного.



ЛИТЕРАТУРА

- Camp JG, Kanther M, Semova I, Rawls JF. Patterns and scales in gastrointestinal microbial ecology. *Gastroenterology*, 2009 May, 136(6): 1989-2002.
- Toskes PP, Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 1523-1535.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V. Spatial organization of intestinal microbiota in health and disease. UpToDate on line, 18.1. Wellesley, 2010. Available from : <http://www.uptodate.com>.
- Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1999 May, 94(5): 1327-31.
- Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Lauritano EC, Pantanella A, Fundarò C et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr*, 2009, 155: 416-420.
- Sabaté JM, Jouët P, Harnois F, Mechler C, Msika S, Grossin M, Coffin B. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg*, 2008, 18: 371-377.
- Vanderhoof JA, Young RJ. Etiology and pathogenesis of bacterial overgrowth. Clinical manifestations and diagnosis of bacterial overgrowth. Treatment of bacterial overgrowth. UpToDate online, vol 18.1, Wellesley, 2010. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- Stotzer PO, Brandberg A, Kilander A.F. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate. *Hepatogastroenterology*, 1998, 45: 1018-1022.
- Rubio-TA, Barton S, Rosenblatt JE et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 157-161.
- Paik CN, Choi MG, Lim CH et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in post-gastrectomy patients. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23: 191-196.
- Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2012, 57: 1321-1329.
- Marie I, Ducrotte P, Denis, P et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48: 1314-1319.
- Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44: 402-406.
- Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*, 2004, 292: 852-858.
- Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22: 1157-1160.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 3503-3506.
- Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 157-161.
- Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 1273-1281.
- Runyon BA. Pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. UpToDate on line, 18.1. Wellesley, 2010.
- Almeida JA, Kim R, Stoita A, McIver CJ, Kurtovic J, Riordan SM. Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43: 146-154.
- Scarpellini E, Gabrielli M, Za T, Lauritano EC, Santoliquido A, Rossi E, Ojetti V, Cammarota G, De Stefano V, Gasbarrini A. The interaction between small intestinal bacterial overgrowth and warfarin treatment. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 2364-2365.
- Rutgeerts P, Ghooys Y, Vantrappen G, Eysen H. Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Eur J Clin Invest*, 1981, 11: 199-206.
- Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy*, 2005, 51(Suppl 1): 1-22.
- Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membré JM, Lederman E, Gambiez Let al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97: 939-946.
- Klaus J, Spaniol U, Adler G, Mason RA, Reinshagen M, Tirpitz C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 61.
- Sánchez-Montes C, Ortiz V, Bastida G, Rodríguez E, Yago M, Beltrán B et al. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol*, 2014 Oct 14, 20(38): 13999-4003.
- Quigley EM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders-infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol. Clin. North Am*, 2007, 36: 735-748.
- Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol*, 2014 July 28, 20(28): 9468-9475.
- Khoshini R, Dai SC, Lezcano S et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*, 2008, 53: 1443-1454.
- Bures J, Cyraný J, Kohoutová D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 2978-2990.
- Braden B. Methods and functions: breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009, 23: 337-352.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 1-49.
- Donald IP, Kitchingmam G, Donald F et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 1992, 40: 692-696.
- Hope H, Skar V, Sandstad O et al. Small intestinal malabsorption in chronic alcoholism: a retrospective study of alcoholic patients by the (1) (4)C-D-xylose breath test. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47: 428-434.
- Stotzer PO, Kilander AF. Comparison of the 1-gram (14)C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion*, 2000, 61: 165-171.
- Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 2010, 55: 2135-2143.
- Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M et al. Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4: 123-129.
- Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17: 312-317.
- Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut*, 2011, 60: 334-340.
- Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K et al. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-caecal transit time. *Indian J Gastroenterol*, 2006, 25: 6-10.
- Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2003 December, 18(Issue 11-12): 1107-1112.
- Kopacova M, Bures J, Cyraný J et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(24): 2978-2990.
- Boltin D, Perets TT, Shporn E, Aizic S, Levy S, Niv Y et al. Rifaximin for small intestinal bacterial overgrowth in patients without irritable bowel syndrome. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2014, 13: 49.

ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ 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
2016



30

1

2

Уважаемые коллеги!

3

4

5

6

7

8

9

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать второй Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

10

11

12

13

14

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.

15

16

17

18

19

20

21

22

23

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.

24

25

26

27

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

28

29

30

Перед Неделей **с 30 сентября по 2 октября 2016 года** будет проведена Международная Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

31

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «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.

ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

СОВРЕМЕННЫЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

С 1980 г., когда L. Ludwig и соавт. [1] выявили изменения в печени, характерные для алкогольного гепатита, у лиц, не злоупотреблявших алкоголем, началось интенсивное изучение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В определении НАЖБП заложены два главных принципа: морфологическая картина при микроскопии биоптата полностью соответствует изменениям при алкогольной патологии и отсутствует главный этиологический фактор – алкоголь в гепатотоксических дозах. Обязательное условие – исключение вирусных, лекарственных, метаболических и других причин [2].

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, патогенез, лечение, эссенциальные фосфолипиды.

V.M. MAKHOV, MD, Prof., T. V. VOLODINA, PhD in biology, A.S. PANFEROV, PhD in medicine

Sechenov First Moscow State Medical University Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
FATTY LIVER DISEASE. MODERN PATHOGENETIC APPROACH TO THERAPY

Since 1980 when L. Ludwig et al. [1] identified changes in the liver characteristic of alcohol-induced hepatitis in persons who didn't misuse alcohol, intense study of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) started. The definition of NAFLD has two major principles: a morphological pattern in biopsy material microscopy completely corresponds to changes induced by alcoholic pathology and the major etiologic factors is lacking – alcoholic at hepatotoxic dosages. Obligatory condition is to rule out viral, drug, metabolic and other reasons [2].

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, pathogenesis, therapy, essential phospholipids.

Динамика этого этиологического варианта патологии печени аналогична алкогольному: ЖДП (неалкогольный стеатоз) – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – цирроз печени (ЦП).

В патогенезе НАЖБП традиционно рассматривают два этапа – два «толчка». Первый обусловлен нарушением углеводного и липидного обмена. При этом отмечают высокую роль инсулинорезистентности в генезе НАЖБП и НАСГ. НАЖБП весьма часто сопровождается метаболическим синдромом (МС), при котором инсулинорезистентность является ведущим звеном [3].

В соответствии с этапами патогенеза выделяют первичную и вторичную НАЖБП. При первичной НАЖБП, когда этиологическими факторами являются ожирение, сахарный диабет II типа, дислипидемии, выявляют высокое содержание триглицеридов (ТГ), липопротеинов (ЛП) и свободных жирных кислот (СЖК) в крови и в печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови. Гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и МС являются патогенетическими факторами, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а также снижает β -окисление СЖК и эвакуацию липидов из печени. Такой патогенез соответствует первичному варианту НАЖБП.

Предполагается, что «первым толчком» при первичном варианте НАСГ является накопление СЖК в гепатоците. СЖК являются высокорекреативным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Этот процесс с образованием активных радикалов приводит к повреждению митохондрий и клеточных мембран.

Возникло понимание, что только избыточное накопление в печени СЖК является необходимым, но недостаточ-

ным для возникновения «оксидантного стресса». Появилось представление о «втором толчке», приводящем к НАСГ. Индукторами, дополнительными факторами «второго толчка» рассматривают воздействие лекарств, дефицит в пище антиоксидантов, гормональный дисбаланс. Со «вторым толчком» возникло положение о вторичном варианте НАЖБП.

Список заболеваний и ситуаций, при котором возникают «вторичные» НАЖБП и НАСГ, весьма широк и включает: синдром нарушенного всасывания, особенно при операциях по поводу ожирения, интенсивное снижение массы тела, длительное, несбалансированное парентеральное питание, болезни накопления [4].

Морфологическим критерием НАЖБП являются результаты пункционной биопсии печени (ПБП): стеатоз или стеатогепатит, фиброз и цирроз [4]. Показано, что ПБП, проводимая по поводу верификации причины диффузной патологии печени, выявляет НАЖБП в 7–9% [5].

Исследование биоптата позволяет определить степень фиброза (от F_1 до F_3), наличие ЦП (F_4), характер воспаления, степень стеатоза. При этом количество жира, главным образом ТГ, составляет более 5% сухого вещества органа [5]. ЖДП определяют также как стеатоз печени, гепатостеатоз, жировой гепатоз, жирная печень (fat liver). Представлена такая градация: при вовлечении в стеатоз менее 30% гепатоцитов – легкая, средняя – до 60% и тяжелая – более 60% [6].

Клиническая практика показывает, что $\frac{1}{3}$ пациентов отказывается от процедуры. Следует учитывать, что возможности исследования не безграничны и во многом зависят от диагностической ценности биоптата, представляющего лишь определенный участок паренхимы органа

и поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условна [7].

В настоящее время активно в медицинскую практику входят неинвазивные методы определения степени фиброза органа при НАЖБП. Метаанализ [8] показал, что эластографический метод Fibroscan высокочувствителен и специфичен для идентификации фиброза, но возможны ограничения при высоком индексе массы тела (ИМТ) – ожирении [9, 10]. НАЖБП весьма часто ассоциирована с нарушениями липидного и углеводного обмена. Показано, что более 80% больных НАЖБП имеют повышенный ИМТ, а ожирение диагностируют у 30–40%. Примерно у 50% выявляют инсулинорезистентность, а у 20–30% – диабет 2-го типа. При исследовании липидного спектра крови у 80% определена гиперлипидемия. Высокие цифры артериального давления (АД) были у 30–60% обследованных. Сопоставление с критериями метаболического синдрома (МС) позволяет говорить о связи НАЖБП и МС. Отмечено, что и у 50% мальчиков с ожирением выявлена НАЖБП [11].

Эти данные согласуются с результатами исследований, показавших, что инсулинорезистентность при НАЖБП сопровождается повышением в крови лептина и адипонектина [12]. Возможно, это одно из объяснений нарушения пищевого поведения больных НАЖБП. Круг возможных факторов, способствующих возникновению и прогрессированию НАЖБП, весьма широк. Так, есть предположение, что изменения микробиоты кишечника, наблюдаемые при ожирении, МС и СД, приводят к нарушению метаболизма печени [13, 14]. В этой связи обсуждается роль мяса и жира в диете европейцев и американцев как фактора, влияющего на микробный пейзаж кишечника [15]. С дисбиозом связывают поступление в печень провоспалительных интерлейкинов [16]. Изменение микрофлоры кишечника может приводить к повышению продукции этанола и поступлению его в печень.

Распространенность НАЖБП – 17–51% [17], однако эти данные не являются абсолютными, т. к. в эпидемиологических работах на всегда выдержаны диагностические критерии. Видимо, с этим связан тот факт, что показатели заболеваемости НАЖБП, основанные на изучении госпитализированных больных, значительно превышают результаты в общей популяции [18].

Риск смерти при НАЖБП, обусловленной патологией печени, ассоциирован главным образом с возрастом, инсулинорезистентностью, степенью воспаления и фиброза, выявленными при биопсии. НАСТ развивается у 10% пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза в течение 10 лет. ЦП диагностируют в дальнейшем у 5–25% больных НАСГ. Негативный прогноз: 30–50% страдающих ЦП умирают в течение 10 лет [19]. Фиброз и НАСГ являются риском возникновения гепатоцеллюлярной карциномы [20]. У больных со стеатозом без воспаления и фиброза ЦП развивается в 1–3%.

Проблемы патологии печени, вызванные алкоголем, остаются весьма актуальными. Алкогольная болезнь печени (АБП) – это различные морфологические формы поражения печени, возникающие при употреблении гепатоток-

сичных доз алкоголя и обусловленные этим клинические проявления. Выделяют три основных формы АБП – жировая дистрофия, алкогольный гепатит и цирроз печени.

О распространенности АБП можно косвенно судить по статистическим данным, которые отражают размер среднего ежегодного употребления алкоголя и масштаб медицинских последствий. Эксперты полагают, что в России 13,5 млн человек больны алкоголизмом, алкогольными психозами и другими тяжелыми болезнями, вызванными последствиями алкогольной интоксикации. Употребляют алкоголь в опасных для здоровья дозах 1/3 мужчин трудоспособного возраста [21]. Среднее потребление алкоголя, включая пиво, за период 1956–2012 гг. составило 13,4 л на человека в год, размах 10,2–18,0. При расчете потребления с 15 лет – 18,1 л, размах 13,6–23,6 л [22].

Известно, что в России высокий уровень среднедушевого потребления алкоголя сочетается с положительной алкогольной установкой, традициями, «северным типом употребления» (крепкие напитки, большие дозы), низким качеством алкоголя. Алкоголизация населения в РФ – тяжелая социальная и медицинская проблема [23, 24].

В России ежегодно от АБП умирают около 14 тыс. человек, а вклад алкоголизма в общую смертность составляет от 11,9 до 23,4% [21]. АБП отличает высокая распространенность и зависимость от количества употребленного алкоголя, типа пьянства и длительности алкоголизации [25].

Как видно из *таблицы*, прослежена прямая зависимость характера поражения печени от дозы ежедневно употребляемого алкоголя [26]. Следует отметить, что тип напитка значения не имеет, важным является количество спирта [27].

Таблица. Оценка гепатотоксичности количества ежедневного потребления алкоголя взрослым мужским населением [6]

Уровень потребления	Ежедневные дозы алкоголя (г)	Характер гепатопатии
Относительно безопасный	Менее 30	Отсутствует
Рискованный	30–60	Стеатоз
Опасный	60–80	Стеатогепатит
Очень опасный	80–160	Цирроз у 6–8%
Циррогенный	160 и более	Цирроз у 9–15%

При АБП самым частым проявлением поражения печени является жировая дистрофия печени (ЖДП) – патология, вызванная нарушением метаболизма липидов в гепатоците, приводящим к накоплению жира в печени.

Гистологическое исследование позволяет диагностировать ЖДП при выявлении гепатоцитов, в цитоплазме которых имеются жировые включения – крупнокапельные или мелкокапельные. При крупнокапельной ЖДП размер жировых вакуолей превышает или соответствует диаметру ядра клетки. Как правило, такие гепатоциты расположены в третьей и второй зоне [21, 28].

Изначально ЖДП была выявлена и тщательно изучена у лиц, длительно и регулярно употреблявших алкоголь в гепатотоксичных дозах. Механизмы накопления липидов в гепатоцитах тесно связаны и обусловлены метаболизмом алкоголя в организме.

Пероральная поступивший алкоголь окисляется до ацетальдегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ), 10–15% алкоголя окисляется в слизистой желудка, 80–85% – в печени, 5% выделяется с мочой в неизменном виде. Ацетальдегид, образовавшийся в цитозоле, весьма токсичен. Его патогенный эффект зависит от количества образовавшегося ацетальдегида, а это обусловлено объемом поступившего алкоголя и скоростью его окисления. Темп окисления этанола прямо связан с активностью имеющихся у индивидуума изоферментов АДГ. Ацетальдегид при участии альдегиддегидрогеназы (Алд ДГ) трансформируется в ацетил-Ко А, далее либо в ацетат, с последующим метаболизмом до углекислого газа и воды, либо, включаясь в цикл лимонной кислоты, трансформируется в другие соединения, в т. ч. и жирные кислоты [29].

Алкогольная жировая дистрофия печени (АЖДП) не является застывшей структурой. Прекращение приема алкоголя без воздействия других гепатотоксических факторов приводит к полной морфологической нормализации гепатоцита.

При продолжающейся алкоголизации следующим этапом прогрессирования алкогольного повреждения печени является алкогольный гепатит (АГ). Микроскопическое исследование выявляет некроз гепатоцитов. Особенностью некроза гепатоцитов на фоне АЖДП является формирование мелких гранул либо из одних макрофагов, либо, что чаще, инфильтрат носит смешанный характер. Этот вариант определяют как «липогранулема». Внутридольковые некрозы и липогранулемы рассматривают как первые признаки стеатогепатита, а нарастание их количества и увеличение размера, как усиление активности и ухудшение прогноза [21].

Всегда внимание при алкогольном гепатите привлекают тельца Мэллори (алкогольный гиалин). Они образованы скоплением органелл, промежуточных филаментов и состоят из цитокератиновых белков. Выявление алкогольного гиалина говорит о разрушении гепатоцита. [30] Алкогольный стеатогепатит (АСГ) рассматривают как предшественник алкогольного цирроза.

Патогенез накопления триглицеридов в печени при жировой дистрофии любой этиологии включает следующие основные звенья [31]:

- увеличение поступления СЖК;
- повышение синтеза липидов в митохондриях гепатоцитов;
- снижение активности β-окисления липидов в митохондриях гепатоцитов;
- замедление элиминации ТГ из печени.

В генезе каждой этиологической формы АЖДП имеет преобладание отдельных из основных механизмов. Алкоголь в ткани печени как органический растворитель может повреждать мембраны клеток и митохондрий, но

ведущим фактором развития АЖДП считают высокую и длительную концентрацию в ткани печени ацетальдегида и ассоциированное с этим высокое содержание НАДН. При этом интенсифицируется периферический липолиз и повышается захват печенью жирных кислот. При воздействии ацетальдегида увеличивается синтез ТГ в митохондриях печени, снижается β-окисление жирных кислот, а также снижается формирование липопротеинов и их выход из печени. Увеличение в гепатоците количества и размеров жировых включений приводит к фатальному нарушению метаболизма печеночной клетки и ее гибели т. е. к стеатонекрозу [21, 28].

В генезе АСГ участвуют и другие последствия токсических эффектов ацетальдегида. Основным звеном служит запуск при его участии перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активация ПОЛ приводит к увеличению потребности в кислороде в печеночной дольке, развитию гипоксии, особенно в центрлобулярной зоне, что приводит к дальнейшему некрозу гепатоцитов. Наблюдается также истощение содержания глутатиона. Важным в понимании патогенеза является эффект связывания ацетальдегида с фосфолипидами, что приводит к разрушению клеточной мембраны и мембран митохондрий. Ацетальдегид сенсibiliзирует Т-клетки, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов, повреждает микротрубочки цитоскелета и нарушает репаративные процессы в ядре гепатоцита.

Ацетальдегид увеличивает экспрессию гена коллагена, активирует клетки Ито, что, суммируясь с воспалительными последствиями некроза гепатоцитов, является основой развития фиброза и цирроза печени.

Можно предположить, что на фоне истощения антиоксидантной защиты при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) «толчком» к «оксидантному стрессу» может служить алкогольный эксцесс, особенно с употреблением жирной пищи.

Анализируя патогенез АБП и НАЖБП, можно отметить общность ряда звеньев. Это прежде всего активация ПОЛ, окислительный стресс, поражение фосфолипидов мембран митохондрий, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена. Также можно предположить «перекрест» предрасполагающих факторов ожирения, инсулинорезистентности, гиперлипидемии, нарушения кишечного пищеварения.

В разделении АЖБП и НАЖБП существует уязвимый момент – определение гепатотоксичной дозы алкоголя. В нашей стране, как и во всем мире, не может быть абсолютной безопасной дозы. Гепатотоксичность зависит от многих факторов, и, видимо, с этим связан разброс в количестве ежедневного безопасного приема – от 10 до 40 г. При употреблении 210 г в неделю мужчинами и 140 г – женщинами печень считается алкогольной [17].

На важный момент обратили внимание J.B. Schwimmer и соавт. [11] В США НАЖБП чаще встречается у мужчин. Это гендерное различие авторы объясняют не только тем, что у мужчин ИМТ больше, но и тем, что они употребляют алкоголя больше, чем сообщают. Больные, да и их родственники,

занижают количество выпиваемого в 3–4 раза. Получается, что этот важный критерий весьма зыбок. Но, возможно, это и не так трагично, т. к. и при АЖБП, и при НАЖБП отказ от алкоголя является важнейшей позицией [17].

Схожие моменты просматриваются при анализе питания. Так, у трети больных АЖБП отмечают повышенный ИМП. [32] Это можно объяснить добавочными «алкогольными» калориями (1,0 этанола – 7 ккал), стимулированием кислотопродукции алкоголем, приводящее к повышению аппетита. Неконтролируемое потребление пищи под воздействием алкоголя, острых, соленых закусок с избытком животных жиров. Особенно данный феномен проявляется при потреблении пива.

При ХАИ отмечено нарушение липидного обмена, проявляющееся в повышении в крови содержания ТГ и холестерина (ХС). Гиперлипидемия особенно высока при интенсивном алкогольном эксцессе и алкогольном абстинентном синдроме (ААС) [33].

Исследование уровня инсулина в крови при алкоголизме продемонстрировало его повышение, степень повышения четко была ассоциирована с характером поражения печени. Выявлено, что при алкогольной болезни у лиц с повышенной массой тела ИМТ был существенно повышен. Исследование С-пептида подтвердило наличие истинного гиперинсулинизма при АЖДП и АСГ [33].

Избыточное развитие жировой ткани, особенно интраабдоминальной, может способствовать прогрессированию АЖБП вследствие высокого уровня продукции в ней свободных радикалов, фактора некроза опухоли и лептина.

При АЖБП можно выяснить, что доза употребленного алкоголя оказывается больше планируемой, что имеется постоянное желание выпить, прослеживается безуспешность осуществления отказа от приема алкоголя даже в неподходящих ситуациях. Особого внимания заслуживают дефекты социальной и профессиональной деятельности, изменение толерантности, похмельный синдром. При НАЖБП целесообразно попросить пациента составить ретроспективный пищевой дневник.

Объективными маркерами ХАИ служат результаты лабораторных исследований:

- повышение активности в крови Г-ГТ;
- повышение содержания в крови IgA;
- увеличение среднего объема эритроцитов;
- повышение в крови активности АСТ, превышающее АЛТ;
- повышение содержания в крови углеводдефицитного трансферрина.

При НАЖБП и АЖБП пациенты чаще предъявляют жалобы, обусловленные сопутствующей патологией, т. к. сами НАЖБП и АЖБП не имеют специфических клинических признаков. Следует отметить, что в группах больных НАСГ и АСГ имеется различие в излагаемых жалобах и клинических данных. Пациенты с АСГ реже испытывают боли в правом подреберье (или меньше жалуются на них). Астенические жалобы встречаются чаще у лиц с АСГ.

При АЖБП могут быть жалобы, входящие в «синдром выходного дня», при НАЖДП жалобы обусловлены чаще всего дискинезией желчного пузыря и функциональной диспепсией.

Лабораторные показатели цитолиза при АСГ чаще и интенсивнее отражают выраженность активности гепатита.

Лабораторные показатели цитолиза при АСГ зависят от времени, прошедшего с момента употребления алкоголя, но четко уровень ГТТ при АСГ заметно выше, чем при НАСГ. Значимое снижение активности ГТТ в период госпитализации подтверждает алкогольный генез.

Течение и прогноз и НАСГ и АСГ во многом определяют наличие общих факторов прогрессирования, таких как высокая степень ожирения, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, высокая активность печеночных ферментов крови, пожилой возраст, неполноценность питания. Сложение этиологических факторов позволяет назвать ЖДП и стеатогепатит патологией «сочетанного генеза» [34].

Прогрессирование АСГ зависит от длительности ХАИ, количества употребляемого алкоголя, типа употребления, характера питания. Прогноз при АСГ значительно хуже.

Общие звенья патогенеза позволяют обсуждать и общие позиции в подходах к лечению АБП и НАЖБП. В литературе рекомендации имеют нозологичное разграничение. При четкой нозологической принадлежности так и при смешанном генезе терапию начинают с модификации образа жизни. Так, авторитетные рекомендации включают [17]:

- полный отказ от приема алкоголя,
- снижение массы тела при ожирении,
- диету с ограничением жиров и углеводов,
- адекватные физические нагрузки,
- нормализацию показателей углеводного, липидного и пуринового обмена,
- нормализацию микробиоценоза кишечника.

Следует обратить внимание, что акцент сделан на первом тезисе. Отказ от алкоголя способствует снижению веса. Известно, что употребление 4 и более рюмок алкоголя ежедневно увеличивает риск ожирения на 45%.

Поскольку ожирение и инсулинорезистентность – важные факторы развития НАЖДП и НАСГ, основной задачей терапии является уменьшение калорий в диете за счет главным образом жиров и углеводов, увеличение физической нагрузки. Снижение массы тела индивидуализировано. Общими принципами – снижение массы тела медленное (1,5–2 кг/мес), резко ограничивают прием простых углеводов, насыщенных жиров. Диета должна включать достаточное количество пищевых растительных волокон (30–40 г/сут), целесообразно использовать пшеничные отруби, семена льна.

Лечение алкогольной болезни печени включает следующее: отказ от алкоголя, увеличение белка в диете (1,0–1,5 г/кг), увеличение ненасыщенных жирных кислот, применение эссенциальных фосфолипидов, применение средств растительного происхождения, содержащих флавоноиды, препаратов урсодезоксихолиевой кислоты, адеметионин, колхицин.

Отказ от приема алкоголя – важный фактор лечения. Считается, что $\frac{1}{3}$ снижает дозу спиртного, а $\frac{1}{3}$ продолжает употреблять в привычном объеме. Прекращают пить, как правило, лица с невысокой толерантностью, с отсут-

ствием или слабым синдромом похмелья, мнительные (кодирование!) и лица с высоким социальным статусом.

Эффективность препаратов, применяемых при лечении НАЖБП, является актуальной, широко обсуждаемой темой. От препарата для лечения НАЖБП ожидают уменьшения выраженности воспаления в печени и позитивного воздействия на поврежденные гепатоциты. При этом он должен обладать антифибротическим действием, препятствуя формированию цирроза печени или замедляя его прогрессирование. Патогенетически обоснованы попытки использования препаратов, увеличивающих чувствительность тканей к инсулину.

В комплекс терапии НАЖБП включено воздействие на инсулинорезистентность. Метформин – препарат из группы бигуанидов, повышающий чувствительность периферических тканей к инсулину являлся объектом ряда исследований. В исследование TONIC было включено 173 ребенка от 8 до 17 лет с диагнозом НАЖБП. Пациенты были рандомизированы на три группы: получавшие метформин, витамин Е и плацебо. После 96 недель наблюдения не отмечено достоверного влияния метформина на уровень трансаминаз и гистологическую картину [35].

Метформин не входит в рекомендации по лечению НАЖБП [36]. По данным систематических анализов небольшого числа исследований убедительных доказательств в поддержку использования антиоксидантов [37], пробиотиков [38] не получено. Авторы, анализируя различные рекомендации, констатируют, что антиоксиданты, антифибротические агенты (витамин Е) и пентоксифиллин не одобрены для лечения НАСГ из-за недостаточной доказательной базы.

Также не считается доказанной эффективность снижения веса при помощи модификации образа жизни или орлистата [39] и хирургических методов лечения ожирения [40].

Дискутабельным остается вопрос об использовании в лечении НАЖБП препаратов УДХК. Авторы кохрановского обзора (2007) полагают, что имеющиеся данные недостаточны для того, чтобы считать препараты УДХК эффективными в лечении этой болезни [41]. В более позднем систематическом обзоре (12 исследований, 6 из которых опубликованы на китайском языке), увидевшем свет в 2013 г., доводов о пользе применения препаратов УДХК получено больше, однако авторы по-прежнему с осторожностью высказываются о роли этих препаратов в лечении НАЖБП [42].

Данные о влиянии УДХК на гистологические изменения противоречивы: несмотря на обнадеживающие результаты китайских авторов [43, цит. по 42], в позднее опубликованном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании использование высоких доз УДХК (23–28 мг/кг/сут) на протяжении 18 месяцев не сопровождалось значимым улучшением гистологической картины, а также лабораторных показателей, за исключением уровня ГГТ [44].

Ряд авторов рассматривают НАЖБП в качестве печеночного проявления метаболического синдрома, в связи с чем выдвигается гипотеза о том, что нормализация липидного обмена может положительно влиять на состо-

яние печени. В открытом рандомизированном исследовании продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших аторвостатин в дозе 20 мг/сут на протяжении 54 недель (63 человека), к концу срока наблюдения биохимические и ультразвуковые признаки поражения печени исчезли в 67% наблюдений, что было достоверно больше, чем среди пациентов, получавших фенофибрат в дозе 200 мг/сут (61 человек) [45].

В другом небольшом (16 наблюдений) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании прием симвастатина в течение года не сопровождался достоверным уменьшением уровня трансаминаз и выраженности гистологических изменений в печени по сравнению с плацебо, несмотря на улучшение показателей липидного обмена [46].

Применение статинов у пациентов с НАЖБП может сопровождаться уменьшением уровня трансаминаз и ГГТ, улучшением ультразвуковой картины, однако об их влиянии на гистологические изменения в печени и выживаемость пациентов с НАЖБП убедительных данных нет. Применение статинов у пациентов с НАЖБП может быть оправдано при сочетании с сахарным диабетом, гиперлипидемией, метаболическим синдромом, при которых эффективность их применения доказана [47].

Пациенты с НАЖБП в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа имеют не только клинические и лабораторные признаки более выраженного поражения печени, но и более выраженные гистологические изменения в печени (дистрофия гепатоцитов и фиброз) [48, 49].

Важным является использование препаратов с гепатопротективным и антиоксидантным эффектом. Важнейшим патогенетически обоснованным, хорошо себя зарекомендовавшим средством, направленным на терапию основных повреждающих звеньев, являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

ЭФЛ – это фосфатидилхолин, в состав которого входят полиненасыщенные жирные кислоты, главным образом линолевая (около 70%), а также линоленовая и олеиновая. Фосфатидилхолин, содержащий большое количество полиненасыщенных жирных кислот, также обозначают термином «полиенилфосфатидилхолин (РРС)». Здоровый человек получает полиненасыщенные жирные кислоты с пищей, главным образом из растительных масел.

В промышленных целях для создания лекарственных препаратов РРС экстрагируют из соевых бобов. В составе РРС имеет главное значение и составляет 50% 1,2-диглицероилфосфатидилхолин (DLPC). Именно это вещество обладает наиболее высокой биодоступностью и выступает как активный ингредиент лекарственных препаратов ЭФЛ. [50]

Механизм их действия многогранен и складывается из нескольких основных компонентов, таких как [51]:

- мембранопротективное действие: поддержание нормальной текучести и репарации мембран гепатоцитов за счет восстановления их фосфолипидного состава путем встраивания экзогенных молекул фосфолипидов в поврежденные клеточные мембраны;
- антиоксидантный эффект: уменьшение окислительного стресса за счет предотвращения окисления липидов в гепатоцитах;

- подавление процессов воспаления и фиброобразования в паренхиме печени посредством уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1β);
- защита митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения;
- усиление детоксикационного, экскреторного и обменного потенциала гепатоцитов;
- антифибротический эффект: препятствие развитию фиброза и ускорение его обратного развития за счет замедления синтеза коллагена, повышения активности коллагеназы, а также подавления трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты.

Также в механизме лечебного эффекта эссенциальных фосфолипидов рассматривают [52]:

- интенсификацию восстановления целостности мембраны гепатоцитов за счет усиления синтеза эндогенных фосфолипидов;
- активацию мембранных ферментов;
- уменьшение трансформации клеток Ито в миофибринобластоподобных клетках;
- снижение активности апоптоза;
- обратное развитие ЖДП;
- нормализацию системного липидного обмена.

О.М. Драпкина, В.И. Ивашкин полагают, что применение ЭФЛ можно рассматривать как самостоятельное направление лечения при НАЖБП.

Эссенциальные фосфолипиды убедительно занимают ведущую позицию в группе гастропротекторов. Широкий патогенетический спектр лечебного действия, достоверные положительные результаты клинического применения позволили эссенциальным фосфолипидам занять в России место ведущих гепатопротекторов.

Позитивное влияние на метаболизм клеточных мембран и митохондрий [53–55], антиоксидантный эффект, нормализующее воздействие на липидный обмен является залогом успешного применения эссенциальных фосфолипидов при АЖБП и НАЖБП, учитывая «перекрест»

патогенеза [56, 57]. Более того, доказано, что содержание фосфатидилхолина у пациентов с НАЖБП достоверно снижено по сравнению со здоровыми [58].

Продемонстрирована эффективность ЭФ у пациентов с НАЖБП при длительном приеме. Больные получали 24 недели по 1 800 мг/сут, после чего доза уменьшалась до 900 мг/сут, такая терапия продолжалась еще 48 недель. Результатом явилось достоверное уменьшение уровня АСТ и АЛТ, при этом отмечено умеренное улучшение ультразвуковой картины, а также уменьшение плотности печени по данным ультразвуковой эластометрии (в среднем на 3,1 кПа). Эффективность ЭФ продемонстрирована не только в группе пациентов с НАЖБП, но и при ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и смешанной гиперлипидемией [59].

Успешный результат отмечен при сочетании НАЖБП с метаболическим синдромом, при котором риск сердечно-сосудистых осложнений весьма высок, особенно у женщин в период менопаузы.

Рекомендуемая продолжительность применения эссенциальных фосфолипидов: не менее 1 месяца (капсулы), по 1 капсуле 3 раза в день во время еды.

Таким образом, алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – это заболевания, в патогенезе которых много общего. В этом кроется объяснение тому факту, что неотъемлемым звеном терапии патологии печени токсического и метаболического генеза являются эссенциальные фосфолипиды как патогенетически обоснованное, высокоэффективное средство. Эссенциальные фосфолипиды доказали свою эффективность при различных поражениях печени как во многих клинических исследованиях, так и в повседневной практике. Во многом отвечая современным требованиям к гепатопротекторам, эссенциальные фосфолипиды, представленные на российском рынке, можно рекомендовать как гепатопротекторы выбора в терапии алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ob Bj. Nonalcoholic statohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*, 1980, 55: 434-8.
2. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium medicum: гастроэнтерология*, 2012, 1: 35-40. / Polunina T.E., Maev I.V. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnostics, therapy. *Consilium medicum: gastroenterologia*, 2012, 1: 35-40.
3. Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat. *J. Hepatol.*, 2006, 44: 253-261.
4. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? *PMЖ*, 2011, 11: 1038-1046. / Vovk E.I. Therapy of non-alcoholic fatty liver disease in therapist practice: What? When? Where? *RMZ*, 2011, 11: 1038-1046.
5. Павлов Ч., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологические исследования ее ткани. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2007, 1: 90-95. / Pavlov C., Zolotarevsky V.B., Ivashkin V.T. Structure of liver chronic diseases by data of biopsy and morphological studies of its tissue. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii*, 2007, 1: 90-95.
6. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *J. Transplantation*, 1993, 55: 807-13.
7. Вельков В.В. Неинвазивные биомаркеры фиброза. До свидания, биопсия? *Клинико-лабораторный консилуум*, 2009, 30: 34-44. / Velkov V.V. Non-invasive fibrosis biomarkers. Good bye, biopsy? *Kliniko-laboratory consilium*, 2009, 30: 34-44.
8. Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine*, 2011, 43: 617-49.
9. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 2012, 142: 711-725.
10. Tuyama AC, Chang CY. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*, 2012, 4: 266-80.
11. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, and Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*, 2005, 115: 561-5.
12. Marra F. NASH: are genes blowing the hits? *J Hepatol*, 2004 May, 40: 853-6.
13. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718-23.
14. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 11070-11075.
15. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*, 2009, 1: 6-14.
16. Henaoui-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 2012 Feb 1, 482(7384): 179-85.
17. Минущин О.Н., Масловский Л.В. Лечение жировой болезни печени различной этиологии:

- современные рекомендации. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 41: 38-46. / Minishkin O.N., Maslovsky L.V. Therapy of fatty liver disease of various etiology: modern recommendations. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 41: 38-46.
18. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2005, 129: 113-21.
 19. McCullough AJ. Pathophysiology of non alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(1): S17-S29.
 20. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 126: 460-8.
 21. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Алкогольная болезнь печени: механизмы развития, морфологические проявления, дифференциальная диагностика и патогенетические подходы к терапии. *Consilium medicum: гастроэнтерология*, 2012, 1: 27-34. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. Alcoholic liver disease: mechanisms of development, morphologic manifestations, differential diagnostics and pathogenetic approaches to therapy. *Consilium medicum: gastroenterologia*, 2012, 1: 27-34.
 22. Немцов А.В., Шельгин К.В. Потребление алкоголя в России: 1956–2012. Сообщение 2. *Вопросы наркологии*, 2015, 5. / Nemtsov A.V., Shelygin K.V. Alcohol consumption in Russia: 1956-2012. Message 2. *Voprosy narkologii*, 2015, 5.
 23. Моисеев В.С. проблемы диагностики и лечения алкоголь-ассоциированной патологии. Лекции для практикующих врачей. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2004. С. 370-381. / Moiseev V.S. Problems of diagnostics and therapy of alcohol-associated pathology. Lectures for practicing doctors. XI Russian National Congress "Man and Drug", M., 2004. P.370-381.
 24. Костюкевич О.И. Алкогольное поражение печени: социальное звучание, клинические последствия и аспекты патогенетической терапии, *РМЖ*, 2007, 2: 62-67. / Kostyukevich O.I. Alcoholic liver lesion: social meaning, clinical consequences and aspects of pathogenetic therapy, *RMZ*, 2007, 2: 62-67.
 25. Махов В.М. Диагностика и лечение алкоголь-зависимой патологии органов пищеварения. М., 2005. 24 с. / Makhov V.M. Diagnostics and therapy of alcohol-dependent pathology of the digestive tract organs. M., 2005. 24 p.
 26. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии и гепатологии*, 2003, 2: 13-20. / Khazanov A.I. Important problem of modern society – alcoholic liver disease. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii i Hepatologii*, 2003, 2: 13-20.
 27. Gronback M, Jeksen MK, Lohansen D et al. Intake of beer, wine and spirit and risk of heavy drinking and alcoholic cirrhosis. *Biol. Res*, 2004, 37(2): 195-200.
 28. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое рук. Перевод с англ. Под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Гэотар-Мед, 2002. 859 с. / Sherlok S., Duli J., Liver and biliary tracts disease: practical guidance. Translation from Engl. Ed. by Z.T. Aprosina, N.A. Mukhin. M.: Geotar-Med, 2002. 859 p.
 29. Маер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. М.: Гэотар-Мед, 2004. С. 720. / Maer K.P. Hepatitis and consequences of hepatitis: Transl. from Germ. M.: Geotar-Med, 2004. P.720
 30. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М.: «МЕДпресс-информ», 2009. 199 с. / Gerok V., Blyum H.E. Liver and biliary system diseases. M.: MEDpress-inform, 2009. 199 p.
 31. Моисеев С.В. Поражение внутренних органов при алкогольной болезни. *Врач*, 2004, 9: 15-18. / Moiseev S.V. Visceral injuries at alcoholic disease. *Vrach*, 2004, 9: 15-18.
 32. Захарченко В.М. Пищевое поведение, ожирение и алкоголь Сборник материалов к 1-му Междисциплинарному научному конгрессу «Человек и алкоголь – 2007». СПб.: Реноме, 2007: 44-52. / Zakharchenko V.M. Nutritional conduct, obesity and alcohol. Information package to 1st Interdisciplinary Scientific Congress "Man and Alcohol – 2007". SPb: Renome, 2007: 44-52.
 33. Махов В.М., Гитель Е.П., Угрюмова Л.Н. Оценка гормонопродуцирующей функции поджелудочной железы при хроническом алкоголизме. *Лабораторное дело*, 1987, 1: 16-21. / Makhov V.M., Gitel E.P., Ugryumova L.N. Evaluation of hormone-producing function of the pancreatic gland in chronic alcoholism. *Laboratornoye Delo*, 1987, 1: 16-21.
 34. Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. *Consilium medicum (приложение гастроэнтерология)*, 2009, 2: 3-5. / Drapkina O.M. Application of essential phospholipids in complex therapy of steatohepatitis of combined genesis. *Consilium medicum (appendix Gastroenterologia)*, 2009, 2: 3-5.
 35. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, 305: 1659-1668.
 36. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55: 2005-2023.
 37. Lirussi F, Azzalini L, Orlando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD004996. DOI: 10.1002/14651858.CD004996.pub3.
 38. Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD005165. DOI: 10.1002/14651858.CD005165.pub2.
 39. Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, Issue 6. Art. No.: CD003619. DOI: 10.1002/14651858.CD003619.pub3.
 40. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 1. Art. No.: CD007340. DOI: 10.1002/14651858.CD007340.pub2.
 41. Orlando R, Azzalini L, Orlando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD005160. DOI: 10.1002/14651858.CD005160.pub2.
 42. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2013 Sep 23, 13: 140.
 43. Hong-juan Z. Effect of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis. *Med Innov China*, 2010, 7(32): 85-86.
 44. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, Zeuzem S, Hein J, Berg T. High-dose Ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*, 2010, 52(2): 472-479.
 45. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Gioulame OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Current Medical Research and Opinion*, 2006, 22(5): 873-83.
 46. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomised placebo controlled trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2009, 43(10): 990-4.
 47. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghadam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, Issue 12. Art. No.: CD008623. DOI: 10.1002/14651858.CD008623.pub2.
 48. Puchakayala BK, Verma S, Kanwar P, Hart J, Sanivarapu RR, Mohanty SR. Histopathological differences utilizing the nonalcoholic fatty liver disease activity score criteria in diabetic (type 2 diabetes mellitus) and non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*, 2015 Nov 8, 7(25): 2610-8.
 49. Boon-Bee Goh G, Pagadala MR, Dasarathy J et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clinical*, 2015, 3: 141-145.
 50. Schumacher K. Дилнолеоилфосфатидил-холин – основной элемент Эссенциале? *Consilium medicum. Гастроэнтерология*, 2010, 8: 3-7. / Shumacher K. Dilinoleophosphatidylcholine – the main component of Essentiale? *Consilium medicum. Gastroenterologia*, 2010, 8: 3-7.
 51. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2002, 2: 28-31. / Gundermann K. Most recent data about mechanisms of action and clinical effectiveness of essential phospholipids. *Klin. Perspektivy Gastroenterologii, gepatologii*, 2002, 2: 28-31.
 52. Ивашкин В.Т., Федосыкина Е.А., Маевская М.В. и соавт. Сфера применения эссенциальных фосфолипидов. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2008, 5: 3-8. / Ivashkin V.T., Fedoskina E.A., Maevskaya M.V. et al. Sphere of application of essential phospholipids. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*, 2008, 5: 3-8.
 53. Вялов С.С. Жировая болезнь печени: особенности патогенеза, диагностика и терапевтический потенциал. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*, 2014, 8: 72-77. / Vyvalov S.S. Fatty liver disease: peculiarities of pathogenesis, diagnostics and therapeutic potential. *Consilium medicum. Gastroenterologia*, 2014, 8: 72-77.
 54. Курилович С.А., Кручинина М.В., Громов А.А. и др. Обоснование применения эссенциальных фосфолипидов при хронических заболеваниях печени: динамика электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 11: 46-52. / Kurilovich S.A., Kruchinina M.V., Gromov A.A. et al. Justification of essential phospholipids application in chronic liver diseases: dynamics of electric and visco-elastic erythrocyte parameters. *Experimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologia*, 2010, 11: 46-52.
 55. Delaunay J. Molecular basis of red cell membrane disorders. *Acta Haematol*, 2002, 108: 210-218.
 56. Буеверов А.О., Ешау В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза. *Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол.*, 2008, 1: 17-22. / Bueverov A.O., Eshau V.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Essential phospholipids in a complex therapy of combined genesis steatohepatitis. *Klin. Perspekt. Gastroenterol. i Gepatol.*, 2008, 1: 17-22.
 57. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 2015. 08: 20-27. / Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Modern and perspective approaches to diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*, 2015. 08: 20-27.
 58. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при НАЖБП. *РЖГТ*, 2012, 1: 45-56. / Shulpekova Y.O. Pathogenetic lipid meaning for NAFLD. *RZGG*, 2012, 1: 45-56.
 59. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaberi MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol*, 2015 Sep-Dec, 16(3-4): 99-104.



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии
и детской хирургии»

25-27 октября 2016
Москва, гостиница «Космос»

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии:

- Аллергология и иммунология;
- Гастроэнтерология;
- Гематология;
- Вакцинопрофилактика;
- Эндокринология;
- Кардиология;
- Генетические заболевания;
- Неврология;
- Нефрология;
- Неонатология;
- Нутрициология;
- Пульмонология;
- Экопатология;
- Противорадиационная защита;
- Важнейшие аспекты развития специализированной хирургической помощи;
- Проблемы внедрения новейших малоинвазивных диагностических и лечебных технологий в практику детского хирурга;
- Современные информационные коммуникационные технологии в области педиатрии.

Организаторы



Министерство Здравоохранения
Российской Федерации



Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова



Научно-Исследовательский
Клинический Институт Педиатрии
имени академика Ю.Е. Вельтищева

Секретариат
Оргкомитета Конгресса

Тел.: +7 (926) 525-16-82

e-mail: congress@pedklin.ru

www.congress2016.pedklin.ru

РАСТВОРЕНИЕ КАМНЕЙ ПОЧЕК:

КОМУ? КОГДА? КАК?

Мочекаменная болезнь (МКБ) в настоящее время остается важной медико-социальной проблемой. По данным эпидемиологических исследований, среди мужчин мочекаменная болезнь встречается чаще, чем среди женщин. В последнее время наблюдается тенденция к неуклонному росту заболеваемости [1, 2]. Несмотря на развитие и совершенствование оперативных технологий, таких как дистанционная и контактная литотрипсия, лапароскопическая уретеролитотомия, по мнению многих авторов, актуальным является применение консервативного лечения, направленного на растворение и самостоятельное отхождение камней [3].

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, растворение и самостоятельное отхождение камней, уролитиаз, диагностика, профилактика камнеобразования, цитраты.

V.V. DUTOV, MD, Prof., Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy
DISSOLVING KIDNEY STONES: FOR WHOM? WHEN? HOW?

Urolithiasis (UL) currently remains a relevant healthcare and social problem. According to epidemiological studies, urolithiasis is more common in men than in women. Recently, there has been a trend towards a steady increase in morbidity [1, 2]. Despite the development and improvement of surgical techniques such as remote and contact lithotripsy, laparoscopic ureterolithotomy, according to many authors, conservative treatment aimed at dissolution and self-discharge of stones should also be used [3].

Keywords: urolithiasis, dissolution and self-discharge of stones, urolithiasis, diagnosis, preventing stones, citrates.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) в настоящее время остается важной медико-социальной проблемой. По данным эпидемиологических исследований, среди мужчин мочекаменная болезнь встречается чаще, чем среди женщин. В последнее время наблюдается тенденция к неуклонному росту заболеваемости [1, 2]. Гиподинамия, нарушение питания, снижение иммунологических параметров организма являются теми факторами риска, которые способствуют развитию нарушений фосфорно-кальциевого обмена как одного из компонентов процесса камнеобразования. Мочекаменная болезнь чаще встречается в возрастной группе от 30 до 60 лет (Дутов В.В., 2000; Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.-С.А., 2006; Gault M.H., Chafe L., 2000; Fisang C. et al., 2015). В высокоразвитых странах уролитиазом страдают 4–5% взрослого населения, а избыточное выделение с мочой солей уратов и оксалатов встречается еще чаще. К сожалению, остается высоким процент рецидивов, достигающий 50–60% в первые 5 лет после операции (Лопаткин Н.А. и соавт., 1999; Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., 1999; Филиппова Т.В. и соавт., 2016; Tiselius H.-G., 2003).

Несмотря на развитие и совершенствование оперативных технологий, таких как дистанционная и контактная литотрипсия, лапароскопическая уретеролитотомия, по мнению многих авторов, актуальным является применение консервативного лечения, направленного на растворение и самостоятельное отхождение камней [3]. Не исключено применение данного вида лечения после проведения дистанционной ударно-волновой литотрипсии камней почек и мочеточника, способствующее более полной элиминации почечной единицы от камня.

Еще недавно консервативная терапия заключалась в использовании диуретиков и спазмолитиков, водной нагрузки, а также физиотерапевтических процедур. С более детальным пониманием молекулярных основ физиологии транспорта мочи по мочеточнику, процессов литогенеза стал расти интерес к использованию различных фармакологических агентов, применение которых может способствовать растворению и отхождению камней.

КЛАССИФИКАЦИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Единой систематизации нефролитиаза, которая устраивала бы всех специалистов, в настоящее время не существует. Имеются различные международные и российские классификации, которые учитывают различные варианты течения заболевания, состав конкрементов и пр. Европейская ассоциация урологов (EAU) классифицирует почечные конкременты на содержащие и не содержащие кальций, выявленные впервые в жизни или носящие рецидивный характер, сопровождающиеся клиническими проявлениями, а также по химическому составу и наличию специфических факторов риска. Все это служит отправной точкой выбора метода лечения и профилактики заболевания.

Мочевые конкременты представляют собой смесь минералов с органическими веществами. По составу встречаемость камней в популяции различается:

- Мочекислые камни составляют 2,3–44%, в среднем 10–15%, всех конкрементов, причем с возрастом их частота в популяции возрастает.
- Кальций-оксалатные конкременты имеют место у 50–70% пациентов с МКБ.

- Кальций-фосфатные камни встречаются в 0,3–18,9%.
- Магний-содержащие – в 5–10%.
- Белковые камни – в 0,4–0,6%.

По составу камни почек, содержащие соли кальция, подразделяются следующим образом: кальция оксалат (моно- и дигидрат), кальция фосфат (гидроксиапатит, карбонат апатит, брушит, уитокит, октакальциум фосфат). Перечисленные конкременты являются рентгенопозитивными. Существуют конкременты, которые не визуализируются рентгенографически и могут быть обнаружены исключительно при УЗИ и РКТ. К данной группе относят камни на основе мочевой кислоты.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С УРОЛИТИАЗОМ

В последние десятилетия значительно возросло качество диагностики МКБ, что в первую очередь связано с внедрением таких методов, как ультразвуковые технологии, рентгеновская компьютерная томография (особенно в мультиспиральном ее варианте). Важная роль в диагностике МКБ отводится и рентгенологическим методам (обзорная, экскреторная урография, в последние годы все больше значение приобретает рентгеновская компьютерная томография).

Причины образования первичных камней почек и верхних мочевыводящих путей у всех пациентов, включая и пациентов пожилого возраста, одинаковы, хотя окончательно не известны. Существует множество теорий, свидетельствующих о полиэтиологичной природе мочекаменной болезни, о чем широко сообщается в отечественной и зарубежной литературе.

Изучение функциональных параметров деятельности различных органов и систем при МКБ представляет не только научный, но и большой практический интерес.

Так, по данным Gentle D., анализ 24-часовой порции мочи показал несколько различий в гериатрической группе и у более молодых пациентов [20]. Клиренс креатинина был ниже, а уровень креатинина плазмы – выше у пожилых больных. Однако различий в частоте возникновения ХПН обнаружено не было. В обеих группах был также одинаковым уровень рецидивов (анализу были подвергнуты 721 пациент со средним возрастом 71 год). У 63% пожилых пациентов имели место различные метаболические нарушения. Примерно у 29% больных наблюдалась гипоцитратурия, которая была обусловлена физиологическим метаболическим ацидозом, который развивается вследствие возрастного снижения функции почек.

Состав камней обычно не зависит от возраста, однако следует отметить определенные особенности. У пациентов пожилого и старческого возраста доминируют камни из оксалата кальция (84% у пожилых, 74% – у молодых пациентов). У пожилых был выше уровень уратных камней (11 против 5%). Уровень мочевой кислоты варьировал в зависимости пола и возраста. Так, распространенность подагры была от 0,2 до 0,35 на 1 000 пациентов и возрастала с возрастом. Примерно от 10 до 20% больных с подагрическим артритом страдают уратным уролитиазом,

в то время как 40% больных уратным литиазом в будущем имеют шанс заболеть артритом.

Для уратного уролитиаза существуют несколько иные причинно-следственные взаимоотношения. Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (гиперураемия) и моче (гиперурагурия) обусловлены нарушением пуринового обмена в организме. Нарушение баланса энзимных систем, повышенный уровень экзогенных пуринов, обезвоживание организма, длительный лихорадочный период могут реализоваться через гендерные и генетические факторы в предикторы развития уратного уролитиаза.

Кислотность (рН) мочи менее 5,5 может быть наиболее важной определяющей на формирование уратов, чем гиперурикозурия и гиперурикемия, а также анамнестические сведения о подагре.

Отмечены явные метаболические нарушения у пожилых больных по сравнению с более молодой группой. Средний уровень паратгормона значительно увеличивался с возрастом, а уровень 1,25-гидрокси Витамина Д в плазме был снижен. Выраженный дефицит Витамина Д, как результат, вторичный гиперпаратиреоидизм, довольно часто встречается в группе «пожилых».

В настоящее время выбор метода лечения пациентов с мочекаменной болезнью определяется технической оснащенностью отделения, политикой страховых компаний, подготовленностью врачей к выполнению современных малоинвазивных технологий лечения, состоянием парциальных почечных функций и пр.

ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ

Характерные изменения состава и физико-химических свойств мочи, свойственные камнеобразованию, определяют основные направления в лечении и профилактике этого состояния (Гориловский Л.М., 1999; Аляев Ю.Г. и соавт., 2006; Fisang С. и соавт., 2015).

Во-первых, с целью уменьшения концентрации в моче кристаллообразующих соединений следует использовать следующие рекомендации:

- а) разведение мочи за счет увеличения потребления жидкости,
- б) снижение потребления с пищей тех продуктов, которые провоцируют образование камней,
- в) воздействие на обменные процессы в организме, способствующие развитию уролитиаза,
- г) связывание и инактивация камнеобразующих веществ в моче путем назначения специальных препаратов.

Во-вторых, снижению агрегационной способности ингредиентов мочи способствует увеличения в ней концентрации стабилизирующих раствор соединений.

Наконец, в-третьих, – оптимизация рН мочи:

- а) усиление растворимости уратов достигается увеличением рН, который должен превышать 5,5,
- б) усиление растворимости оксалата кальция может быть достигнуто путем создания баланса между связывающей активностью для кальция и магния оксалатом и цитратом, для чего рН должен превышать 6,0,

в) для уменьшения образования камней с преобладанием фосфорнокислого калия рН не должен превышать 7,0, ибо развитие фосфатных камней усиливается при щелочной реакции мочи – рН 7,0–7,8.

Разведение мочи за счет увеличения потребления жидкости служит основным, наиболее простым и универсальным способом предупреждения камнеобразования, обязательным во всех случаях мочекаменной болезни. В большинстве случаев необходимо поддерживать суточный диурез на уровне 2,5 л. Однако если увеличение диуреза и может в определенной мере затормозить камнеобразование, то этого оказывается абсолютно недостаточно для растворения уже сформировавшихся конкрементов. Кроме того, для многих пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями такой объем потребления жидкости неприемлем.

Снижение потребления с пищей камнеобразующих веществ и их предшественников достигается соблюдением соответствующих диетических ограничений, что считается столь же обязательным, как и питьевой режим. Тем не менее возможности диетических мероприятий ограничены. Это обусловлено рядом обстоятельств:

- во-первых, в весьма частых случаях смешанных камней диетические ограничения приобретают слишком широкий характер;
- во-вторых, диетические мероприятия не только влияют на состав мочи, но и измеряют ее рН, что требует строгой регламентации, поскольку чрезмерные сдвиги реакции могут не только повысить растворимость одних веществ, но и увеличить кристаллизацию других;
- в-третьих, повышенное поступление камнеобразующих веществ в мочу хоть и служит важным провоцирующим фактором, но не является обязательным условием камнеобразования; так, отложения кальция на кристаллах мочевой кислоты могут образовываться у больных с гиперурикурией и при отсутствии гиперкальциурии; в свою очередь, нарушения пуринового обмена наблюдаются менее чем у половины пациентов с уратными камнями, а гиперурикурия – менее чем в 30% случаев.

Подавление продукции камнеобразующих веществ путем специфических медикаментозных воздействий на обменные процессы в организме с успехом применяется при различных нарушениях обмена веществ. Так, при оксалурии весьма эффективными оказались высокие дозы пиридоксина, а при нарушениях пуринового обмена, приводящих к отложению уратов, – аллопуринол, эффективно снижающий гиперурикемию и гиперурикурию, угнетая образование мочевой кислоты. Тем не менее этот терапевтический подход имеет существенные ограничения, поскольку, как уже указывалось, увеличенное поступление камнеобразующих веществ в мочу не является обязательным условием камнеобразования.

Весьма эффективным способом подавления отложения камней служит связывание и инактивация камнеобразующих веществ в моче, что в первую очередь касается ионизированного кальция, который, соединяясь, например, с остатком лимонной кислоты (цитратом), теряет

способность образовывать труднорастворимые легко кристаллизирующиеся соединения.

Ингибиторы образования камней условно можно разделить на два класса (Wiederkehr M.R et al., 2011):

Низкомолекулярные:

- Гликозаминогликаны.
- Белок Тамма – Хорсфела.
- Фрагмент протромбина XI.

Высокомолекулярные:

- Цитраты.
- Магний.
- Пирофосфаты.

Снижение активности агрегационных процессов в моче может быть достигнуто увеличением в ней «стабилизаторов», в частности цитрата, способного ингибировать кристаллообразование и тем самым стабилизировать раствор. Показано, что в определенном диапазоне концентраций активность агрегации кристаллов почти обратно пропорциональна экскреции цитратов. Считается, что, помимо способности к комплексообразованию, важнейшая роль цитрата заключается в обеспечении общей ингибирующей кристаллообразование способности мочи.

Необходимым условием поддержания солей в растворенном виде является концентрация водородных ионов, показателем которой является рН мочи. Нормальное значение рН мочи 6,2–6,4 обеспечивает стабильное коллоидное состояние мочи.

Эффективным способом подавления отложения камней служит связывание и инактивация камнеобразующих веществ в моче, что в первую очередь касается ионизированного кальция, который, соединяясь, например, с остатком лимонной кислоты (цитратом), теряет способность образовывать труднорастворимые легко кристаллизирующиеся соединения

Уменьшение кислотности мочи с приближением рН к 6,6–6,8 обеспечивает возрастание растворимости наибольшего числа камнеобразующих соединений. При этом увеличивается растворимость уратов, смешанных уратов-оксалатов (с наилучшим эффектом при содержании оксалатов до 25%), оксалатов и кальциатов, гидроксипатитов и некоторых других фосфатов. Наиболее простым способом защелачивания мочи служит прием гидрокси-карбонатных (бикарбонатных, двууглекислых) солей. Однако этот путь не всегда оказывается эффективным в связи с тем, что для получения существенных сдвигов рН мочи необходимо применять такие дозы бикарбонатов, которые сопряжены с возможностью нарушений кислотно-щелочного равновесия в организме, а также грубых изменений концентрации калия и натрия в моче. Кроме того, защелачивание мочи, приводящее к увеличению растворимости одних соединений, может стимулировать кристаллизацию других, что требует дополнительных мер по стабилизации раствора, особенно при плохо дозируемых изменениях рН мочи, вызываемых бикарбонатами.

Более управляемые изменения pH мочи, не связанные с нарушениями кислотно-щелочного равновесия в организме в целом, могут быть получены при использовании органических кислот, активно метаболизирующихся в организме, и их солей. Среди таких кислот наибольший интерес представляет лимонная, поскольку она и ее соли, кроме влияния на pH, обладают еще целым рядом эффектов, весьма ценных для борьбы с камнеобразованием: дополнительно к способности связывать кальций и стабилизировать растворы цитраты снижают экскрецию аммония, повышая растворимость комплексных магний-аммониевых фосфатов, тормозят образование кристаллов фосфата кальция, а также увеличивают экскрецию калия, что благотворно сказывается на растворимости уратов.

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU Guidelines) введено понятие *хемолиз*, или *растворение конкрементов*. Это система мер, направленная как на создание условий для естественного уменьшения массива камня, так и на формирование условий, препятствующих их возможному образованию в будущем.

Растворение камней из мочевой кислоты (хемолиз) может происходить вследствие назначения фармакологических препаратов (цитратных смесей) парентерально или per os.

Хемолиз – это сложный биохимический процесс, в основе которого лежит ряд физико-химических процессов:

- цитратная смесь – буферная система, которая вследствие гидролиза соли сильного основания (бикарбоната калия) и слабой лимонной кислоты определяет ощелачивающее действие препарата и образования фенольной формы мочевой кислоты;

- цитрат инактивирует фосфатзависимую глутаминазу, что ведет к угнетению аммонийногенеза, повышению выделения K^+ и Na^+ с мочой и смещению pH мочи в сторону алкалоза;
- растворение (разрушение кристаллической решетки камня) происходит вследствие замещения водорода гидроксильных групп мочевой кислоты в 2-м и 6-м положениях пуринового ядра на щелочные металлы, поступающие из цитратов (Tiselius H.G. et al., 2010).

Таким образом, механизм действия цитратов нельзя рассматривать как простое подщелачивание мочи.

В соответствии с типом конкрементов предлагаются конкретные лечебно-профилактические схемы.

Хемолиз инфицированных камней (магниевый фосфат, карбонат аспатит)

Растворяются в кислой среде.

- Применяется 10%-ный р-р гемиацидрина (pH = 3,5–4) либо специальный раствор Suby G.
- Проводится адекватная антибактериальная терапия.
- Осуществляется проточное промывание полых системы почки по двум дренажам.
- Площадь литического воздействия увеличивается на фоне выполненной ДУВЛ.
- Процедура может быть выполнена без анестезии, приемлема для пациентов с высоким риском операции и наркоза.

- Следует иметь в виду, что при этом повышается серьезный риск смерти (остановка сердца) вследствие гипермагниемии.

- Данный вид лечения может использоваться при полной уверенности в послеоперационном заживлении почки и верхних мочевыводящих путей (ВМП).

- Метод противопоказан в ближайшем послеоперационном периоде.

Хемолиз (оксалата кальция, урата аммония, бруштиты, имеющие самый высокий уровень рецидивов!)

Растворяются в кислой среде.

- Применяется 10%-ный р-р гемиацидрина (pH = 3,5–4).

Хемолиз цистиновых камней

- Растворяются в щелочной среде.
- Тригидроксиметил аминотетран (ТНАМ), р-р: 0,3–0,6 моль/л; pH = 8,5–9,0.
- Ацетилцистеина раствор.
- Комбинация двух растворов.

Хемолиз камней на основе солей мочевой кислоты подразумевает:

- Чрескожное растворение при помощи буферных щелочных растворов.
- Снижение уровня мочевой кислоты плазмы крови (аллопуринол).
- Гиперсатурацию (обильное питье).
- Повышение уровня pH мочи.

Принципы профилактики камнеобразования (EAU Guidelines)

Прямой взаимосвязи между характером диеты и формированием конкрементов определенного состава не установлено. Однако рекомендациями определены следующие принципы режимы питания в соответствии с установленным минеральным составом уролитиаза.

Кальциевые камни:

- Обильное питье (суточный диурез должен превышать 2 000 мл).
- Диета «здорового смысла»: разнообразное питание (без однообразия); овощи и фрукты (повышенное содержание клетчатки).
- Исключение продуктов, богатых оксалатами: шпинат, салат, какао, чайный лист, все виды орехов.
- Животный белок – не более 150 г в день.
- Прием кальция строго не лимитирован (800–1 000 мг в день).
- Дополнительный прием кальция показан при тонкокишечной гипероксалурии.

Кальциево-уратные камни:

Принято считать, что прием уратов не должен превышать 500 мг в день.

Содержание уратов в некоторых продуктах (на 100 г):

- Печень – 260–360 мг.
- Почки – 210–255 мг.
- Куриная кожа – 300 мг.
- Сельдь с кожей, сардины, анчоусы, шпроты – 260–500 мг.
- Телячий тимус – 900 мг.

Оксалатные камни:

Содержание солей щавелевой кислоты в некоторых продуктах (на 100 г):

- Ревень – 530 мг.
- Шпинат – 570 мг.
- Какао – 625 мг.
- Чайный лист – 375–1 450 мг.
- Орехи – 200–600 мг.

Фармакотерапия уратного уролитиаза, согласно европейским рекомендациям (EAU Guidelines), представлена в *таблице 1*.

Таблица 1. Фармакотерапия уратного уролитиаза

Показания	Лечебные мероприятия
Профилактика	Разведение мочи: до 2 л/сут
	Ощелачивание: К-цитрат 3–7 ммоль, 2–3 р/сут; Na-K-цитрат 9–18 ммоль, 2–3 р/сут
	Аллопуринол: 300 мг 1 р/сут (при гиперурикоземии или гиперурикозурии)
Медикаментозное растворение	Разведение мочи: до 2 л мочи/сут
	Ощелачивание: К-цитрат 6–10 ммоль x 2–3 р/сут Na-K-цитрат 9–18 ммоль x 2–3 р/сут
	Обязательное снижение экскреции уратов Аллопуринол: 300 мг x 1 р/сут

«Золотым стандартом» лечения следует признать пероральный прием цитратных смесей, обеспечивающих дозозависимое ощелачивание мочи без изменения кислотно-основного баланса крови. Цитраты, влияя на различные механизмы образования камней, в конечном итоге оказываются эффективным средством в лечении и профилактике уратного, кальцинатного, оксалатного, а в ряде случаев фосфатного и смешанного уратно-оксалатного камнеобразования.

Эффективность цитрата может снижаться только в случае хронической мочевого инфекции, так как под влиянием бактерий из цитрата в моче образуются избыточные количества аммониевого аниона. В результате дополнительный сдвиг pH сочетается с падением концентрата цитрата (бактериальная гипоцитратурия) и, как следствие этого, с уменьшением всех влияний цитрата, в т. ч. и на магний-аммонитевые фосфаты.

Если до последнего времени основной целью терапии уролитиаза было снижение экскреции с мочой камнеобразующих ионов, то появление цитратной терапии позволяет не только снизить уровень насыщения мочи литогенными веществами, но и повлиять на процесс отложения камней, влияя на уровень pH мочи и на стабильность раствора. Более того, цитратная терапия обеспечивает и растворение некоторых видов уже образовавшихся камней.

Цитратная терапия представляет собой неинвазивный метод лечения уролитиаза, при котором осуществляется как длительное воздействие на конкремент с целью его растворения, так и влияние на сам литогенез, что обеспе-

чивает прекращение камнеобразования. При проведении цитратной терапии нет механического повреждения тканей и клеточных структур почек и мочевыводящих путей. Она может проводиться как самостоятельный способ лечения или в сочетании с коррекцией нарушений обмена веществ.

Для лечения и профилактики уролитиаза на основе цитрата выпускается препарат Блемарен® (Espargma GmbH, Германия) в виде водорастворимых таблеток для приготовления раствора для приема внутрь.

Принципиальное преимущество препарата Блемарен® перед другими цитратными препаратами заключается в преобладании в нем лимонной кислоты над ее солью, значительную же часть буферной функции выполняет гидрогенокарбонат калия. Пониженное содержание натрия в препарате способствует ускоренному растворению мочевой кислоты в почечных канальцах и предотвращает дальнейшую кристаллизацию. Ограниченное количество калия в препарате позволяет расширить показания к его применению в случаях, где содержание калия в организме имеет клиническое значение.

Биодоступность цитрата при пероральном приеме лимонной кислоты и ее солей приближается к 100%. Часть его быстро окисляется до углекислого газа и воды, образующиеся при этом излишки щелочных катионов экскретируются почками в течение 24–48 ч, не изменяя кислотно-основного баланса крови; в случае длительной терапии их суточная экскреция соответствует суточному поступлению. Неметаболизированная часть цитрата экскретируется почками, усиливая щелочной сдвиг pH, что дополнительно увеличивает его концентрацию в моче, поскольку, во-первых, способствует усиленной секреции цитрата почечными канальцами, а во-вторых, препятствует его реабсорбции, переводя его двухвалентную форму в трехвалентную, не реабсорбирующуюся в канальцах. Ключевая роль в определении почечной экскреции цитрата принадлежит уровню гидрогенокарбоната. При отсутствии нарушения функции почек прием щелочного цитрата приводит к дозозависимому увеличению экскреции цитрата с мочой.

Пероральный прием Блемарена обеспечивает дозозависимое смещение pH мочи от кислого до нейтрального или щелочного, не изменяя кислотно-основного баланса крови.

Цитрат связывает ионы кальция на всем своем пути – от желудочно-кишечного тракта, где он снижает всасывание кальция, до мочевых путей, где этот эффект наиболее активен в связи с наибольшей концентрацией цитрата. Кроме того, стабилизируя растворы, цитрат препятствует процессам кристаллизации в моче. Цитрат уменьшает экскрецию аммония и увеличивает экскрецию калия. Комплексное влияние цитрата на физико-химическое состояние мочи приводит к повышению растворимости уратов, кальцинатов, и в первую очередь оксалатов, комплексных магний-аммониевых фосфатов и некоторых других солей, способствуя торможению камнеобразования и растворению уже сформированных конкрементов.

Показания

- растворение и предупреждение образования уратных и кальций-оксалатных камней в мочевыводящей системе;
- растворение смешанных уратно-оксалатных камней, по крайней мере при содержании оксалатов до 25%, и профилактика их образования;
- профилактика уратного камнеобразования при лечении цитостатиками или препаратами, повышающими выведение мочевой кислоты;
- вспомогательная терапия при цистиновых камнях и при почечном канальцевом ацидозе с фосфатным литиазом;
- симптоматическое лечение поздней порфирии кожи.

Режим дозирования

Доза Блемарена устанавливается индивидуально в зависимости от достигнутой кислотности мочи, которая должна поддерживаться на оптимальном для каждого вида камней уровне. Контроль pH мочи проводится с помощью индикаторной бумаги перед каждым приемом препарата. При уратных, кальций-оксалатных или смешанных уратно-оксалатных камнях pH в течение суток следует поддерживать в пределах 6,2–7,0; при цистиновых камнях – 7,5–8,5; при лечении порфирии – 7,2–7,5; при лечении цитостатиками – 7,0. Основная сложность цитратной терапии – подбор адекватной дозы препарата и его распределение в течение суток.

Длительность терапии, направленной на растворение камней, колеблется от 4 нед. до 6 мес.; профилактика рецидивов проводится по индивидуальному графику.

Начав прием Блемарена и соблюдая рекомендованную диету, больной продолжает регулярно измерять и контролировать pH мочи утром, в обед и вечером. Спустя 4–5 дней снова выводятся средние показатели pH. Повышать дозу Блемарена рекомендуется постепенно по 0,5 таблетки, чтобы не получить резких колебаний pH.

Во время лечения Блемареном необходимо обеспечить снижение концентрации мочи за счет ее разведения, для чего прием жидкости должен превышать 1,5 л/сут. Необходимо также соблюдение диеты, показанной при соответствующих нарушениях обмена. При лечении уролитиаза, связанного с уратными, кальций-оксалатными или смешанными уратно-оксалатными камнями для предупреждения выпадения фосфатных солей, препятствующих растворению конкрементов, не следует увеличивать pH выше 7,0, для чего необходимо строго соблюдать терапевтическую дозу.

Литолитическая терапия Блемареном в виде монотерапии эффективна при уратных камнях небольшого размера (77,8%). Вместе с тем у пациентов с крупными уратными конкрементами назначение перорального литолиза целесообразно перед планируемым сеансом ДУВЛ. Как показали исследования, неoadьювантная терапия Блемареном позволяет уменьшить плотность камня и разрушить его на мелкие фрагменты при меньшем числе импульсов и более низких энергиях, повышая тем самым эффективность сеанса дистанционной литотрипсии и снижая риск травматизации почечной паренхимы высокоэнергетичными импульсами ударных волн (Дзеранов Н.К., 2002; Аляев Ю.Г. и соавт.,

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**



БЛЕМАРЕН® растворяет камни:

- ✓ Оксалатные
- ✓ Уратные
- ✓ Смешанные*

- + Индивидуальный подход к дозированию
- + Поддержание необходимого водного баланса

* При содержании оксалатов менее 25% ** По данным компании IMS за 2011 год
Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70, Факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru

esparma®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

2003, 2006). Проведение цитратной терапии после ДУВЛ способствует уменьшению частоты рецидивного и резидуального камнеобразования в два раза (Cicerello E., Merlo F., Gambargo G. et al., 1994). Эффективность профилактики цитратами в зависимости от состава конкремента составляется ураты – 100%; комбинированные камни из кальция оксалата и фосфата – 96,7%; оксалаты кальция – 86,7% (Йин Хуэй Ли и соавт., 2000; Григорьев Н.А. и соавт., 2016).

Отдельный интерес представляет возможность фармакотерапии у пациентов с цистиновыми камнями. Основные принципы заключаются в увеличении собственного диуреза, ощелачивании мочи посредством применения калий-цитратных смесей, назначении специальных препаратов (тиопронин, каптоприл).

При инфицированных камнях принципы направленного лечения предусматривают по возможности быструю элиминацию конкремента как основного очага инфекции, на фоне антибактериальной терапии (короткие или длительные курсы в зависимости от вида и титра возбу-

дителя и степени его устойчивости). Поскольку воспаление характеризуется выработкой кислых продуктов, показано также подщелачивание мочи (хлорид аммония, метионин) и подавление уреазной активности.

ВЫВОДЫ

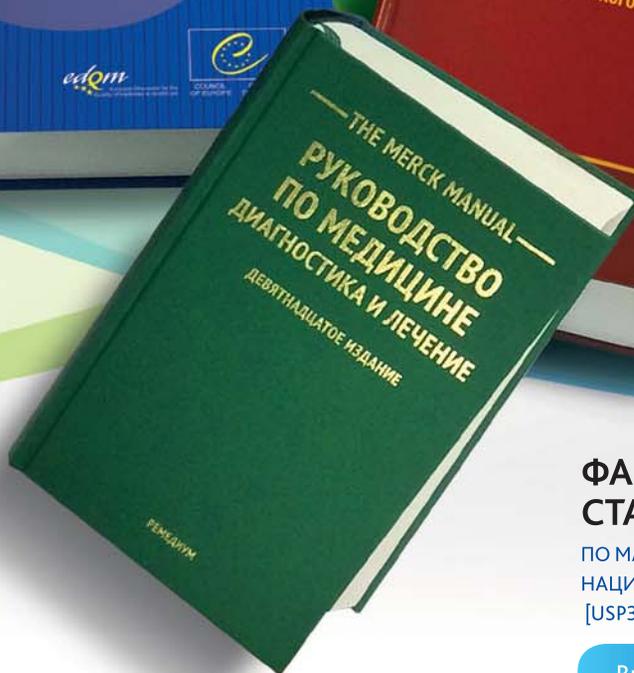
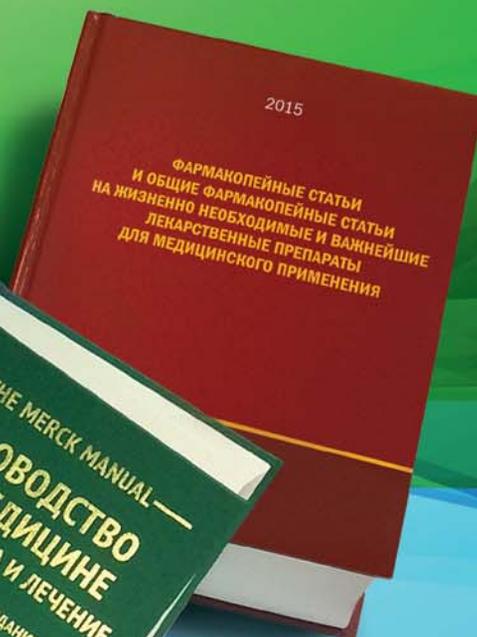
1. «Золотым стандартом» лечения уратного нефролитиаза следует признать пероральный прием цитратных смесей, обеспечивающих дозозависимое ощелачивание мочи без изменения кислотно-основного баланса крови.
2. Проведение цитратной терапии после ДУВЛ способствует уменьшению частоты рецидивного и резидуального камнеобразования в 2 раза.
3. Современные технологии медикаментозной литолитической терапии существенно повышают возможности комплексного лечения и профилактики повторного образования некоторых типов мочевого камней.



ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.-С.А. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения. М.: Тверь: Триада. 236 с. / Alyaev Y.G., Rudenko V.I., Gazim M.-S.A. Urolithiasis. Relevant issues of diagnosis and choice of treatment. M.: Tver: Triada. 236 p.
2. Бухаркин Б.В. Аномалии почек (клиника и диагностика). Дис. канд. мед. наук. М., 1978. 181 с. / Bukharkin B.V. Renal anomalies (clinical pattern and diagnostics). Thesis for the degree of PhD in medicine. M., 1978. 181 p.
3. Григорьев Н.А., Семенякин И.В., Малхасян В.А. и соавт. Мочекаменная болезнь. *Урология, Приложение 2*, 2016, 2: 37-69. / Grigoriev N.A., Semenyakin I.V., Malkhasyan V.A. et al. Urolithiasis. *Urologiya, Supplement 2*, 2016, 2: 37-69.
4. Джавад-Заде М.Д., Шимкус Э.М. Хирургия аномалий почек. Баку: Азернешр, 1977. 352 с. / Javad-Zadeh M.D., Shimkus E.M. Surgery of kidney anomalies. Baku: Azerneshr, 1977. 352 p.
5. Джавад-Заде С.М.-О. Мочекаменная болезнь в эндемическом регионе: этиопатогенез, клиника, лечение. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1997. 29 с. / Javad-Zadeh S.M.-O. Urolithiasis in endemic area: etiopathogenesis, clinical pattern, treatment. Abstract of thesis for the degree of MD. M., 1997. 29 p.
6. Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1994. 30 с. / Dzeranov N.K. Remote-controlled shock-wave lithotripsy in the treatment of urolithiasis. Abstract of thesis for the degree of MD. M., 1994. 30 p.
7. Дутов В.В. Современные аспекты лечения некоторых форм мочекаменной болезни. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2000. 44 с. / Dutov V.V. Current aspects of treatment of some forms of urolithiasis. Abstract of MD thesis. M., 2000. 44 p.
8. Дутов В.В. Современные аспекты лечения некоторых форм мочекаменной болезни. Дис. докт. мед. наук. М., 2000. 404 с. / Dutov V.V. Current aspects of treatment of some forms of urolithiasis. Doctoral dissertation (Med). M., 2000. 404 p.
9. Казаченко А.В., Борисик В.И., Захариков С.В. ДЛТ в лечении мочекаменной болезни у пациентов с аномалиями развития почек и верхних мочевых путей. Пленум правления Рос. об-ва урологов. Материалы. Саратов. 1998. С. 302. / Kazachenko A.V., Borisik V.I., Zakharikov S.V. RLT in the treatment of urolithiasis in patients with abnormalities of kidneys and upper urinary tract. Plenary meeting of the Russian Society of Urologists. Proceedings. Saratov. 1998. P. 302.
10. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия спустя 10 лет. Пленум правления Всерос. об-ва урологов. Материалы. Екатеринбург. 1996. С. 313-323. / Lopatkin N.A., Dzeranov N.K. Remote-controlled shock-wave lithotripsy 10 years later. Plenary meeting of the Russian Society of Urologists. Proceedings. Yekateinburg. 1996. P. 313-323.
11. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. и др. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении камней при аномалиях почек и верхних мочевых путей. *Урол. и нефрол.*, 1999, 1: 12-16. / Lopatkin N.A., Dzeranov N.K., Beshliev D.A. et al. Remote-controlled shock-wave lithotripsy in the treatment of kidney stones with abnormalities of kidneys and upper urinary tract. *Urol. i Nefrol.*, 1999, 1: 12-16.
12. Лоран О.Б. Новые и модифицированные операции в урологической практике. Пленум правления Рос. об-ва урологов. Материалы. Саратов. 1998. С. 7-29. / Loran O.B. New and modified surgery in urological practice. Plenary meeting of the Russian Society of Urologists. Proceedings. Saratov. 1998. P. 7-29.
13. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В. Современные аспекты экстракорпоральной литотрипсии. *Урол. и нефрол.*, 1999, 1: 12-16. / Trapeznikova M.F., Dutov V.V. Modern aspects of extracorporeal lithotripsy. *Urol. i Nefrol.*, 1999, 1: 12-16.
14. Филиппова Т.В., Аляев Ю.Г., Руденко В.И. и соавт. Генетические аспекты мочекаменной болезни. *Урология, Приложение 2*, 2016, 2: 95-102. / Filippova T.V., Alyaev Y.G., Rudenko V.I. et al. Genetic aspects of urolithiasis. *Urologiya, Supplement 2*, 2016, 2: 95-102.
15. Al-Busaidey SS, Prem AR, Medhat M et al. Paediatric ureteric calculi: efficacy of primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy. *BJU.*, 1998, 82(1): 90-96.
16. Assimos DG. Editorial comment. *J. Urol.*, 1998, 159(2): 378-379.
17. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*, 1980, 13(2): 1265-1268.
18. Donsimoni R, Hennequin C, Fellahi S et al. New Aspects of urolithiasis in France. *Eur. Urol.*, 1997, 31(1): 17-23.
19. Fisang C, Anding R, Muller SC et al. Urolithiasis: an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. *Deutsches Arzteblatt International*, 2015, 112(6): 83-91.
20. Eisenberger F, Miller K, Rassweiler J. Stone Therapy in Urology. Stuttgart. New York. Georg Thieme Verlag. 1991. 173 p.
21. Fuchs GJ. Interventional urinary stone management. *J. Urol.*, 1994, 151(3): 668-669.
22. Gault MH, Chafe L. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15,624 stones. *J. Urol.*, 2000, Aug., 164(2): 302-307.
23. Goodwin WE, Casey WC, Wolf W. Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. *J.A.M.A.*, 1955, 157: 891-893.
24. Gentle DL, Stoleer ML. Non-operative management of large renal calculi. *Eur. Urol.*, 1996, 30(2): 34.
25. Gyung-Tak Sung, Sam-Yong Moon, Jin-Han Yoon. Pediatric nephrolithiasis: ESWL with Modulith SL20 and metabolic evaluation. *BJU.*, 1997, 80(S2): 169.
26. Kuo RL, Aslan P, Abrahamse PH et al. Incorporation of Patients in The Treatment of upper urinary tract calculi: a decision analytical view. *J. Urol.*, 1999, 162(6): 1913-1919.
27. Lingeman JE, Mardis H, Kahnoski R et al. Medical reduction of stone risk in a network of Treatment centers compared to research clinic. *J. Urol.*, 1998, 160(5): 1629-1634.
28. Pearle MS, Nakada SY, Womack JS, Kryger JV. Outcomes of Contemporary percutaneous nephrostomy in morbidly obese patients. *J. Urol.*, 1998, 160(3): 669-673.
29. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG et al. Nephrolithiasis clinical guidelines pannel summary report on the management of staghorn calculi. *J. Urol.*, 1994, 151: 1648-1654.
30. Semerci B, Verit A, Nazh O et al. The Role of ESWL in Treatment of Calculi with Anomalous Kidneys. *Eur. Urol.*, 1997, 31(3): 302-304.
31. Tiselius H-G. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int.*, 2003, 91: 758-767.

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное
мировое руководство по
клинической медицине. Переводное
издание-справочник содержит
информацию по всем разделам
медицины, включая необходимые
для практикующего врача знания
о диагностике и подходах к лечению
заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

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

СТАРТОВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА

ДО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Острый пиелонефрит принадлежит к числу распространенных воспалительных заболеваний в онкоурологическом стационаре. Кишечная палочка продолжает оставаться ведущим возбудителем инфекций мочевых путей. Обструктивные уропатии (в т. ч. опухоли мочевого пузыря), инородные тела, пузырно-мочеточниковый рефлюкс способствуют восходящему развитию инфекции мочевых путей. Выбор антимикробного препарата в большинстве случаев проводится эмпирически, на основе данных о доминирующих возбудителях и их региональной резистентности. При осложненном пиелонефрите длительность антимикробной терапии должна составлять 7–14 (иногда до 21) сут. Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии осложненного пиелонефрита являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин), тикарциллин/клавуланат, цефалоспорины 3-го поколения, аминогликозиды, эртапенем.

Ключевые слова: пиелонефрит, рак мочевого пузыря, кишечная палочка, инфекции мочевых путей, антимикробная терапия, фторхинолоны, цефалоспорины, эртапенем.

A.D. KAPRIN, MD, Prof., A.A. KOSTIN, MD, Prof., N.V. VOROBIEV, PhD in medicine, S.V. POPOV, PhD in medicine
National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

STARTING ANTIMICROBIAL PYELONEPHRITIS THERAPY BEFORE SURGICAL THERAPY OF THE URINARY BLADDER THERAPY

Acute pyelonephritis belongs to the wide-spread inflammatory diseases in the oncurological inpatient clinic. *Escherichia coli* continues to be the leading causal agent of urinary tract infections. Obstructive uropathies (including urinary bladder tumours), foreign bodies, vesico-ureteral reflux contribute to ascending development of the urinary tract infection. The choice of the antimicrobial drug in the majority of cases is done speculatively, on the basis of data about domineering causative agents and their regional resistance. In case of complicated pyelonephritis the duration of the antimicrobial therapy must be 7-14 (sometimes up to 21) days. The drugs of choice for the starting empirical therapy of the complicated pyelonephritis are fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin), ticarcillin/clavulanate, third generation cephalosporins, aminoglycosides, ertapenem.

Keywords: pyelonephritis, urinary bladder cancer, *Escherichia coli*, urinary tract infections, antimicrobial therapy, fluoroquinolones, cephalosporins, ertapenem.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевых путей (ИМП) широко распространены в госпитальной клинической практике. Ежегодно в мире регистрируют около 150 млн случаев ИМП. Известно, что заболеваемость острым пиелонефритом составляет в среднем 15,7 случая на 100 тыс. населения в год [1]. По состоянию мочевых путей и наличию сопутствующих заболеваний инфекции подразделяют на неосложненные и осложненные. Осложненные ИМП развиваются на фоне структурных аномалий мочеполовых органов, а также сопутствующих заболеваний, снижающих защитные силы организма и увеличивающих риск восходящей инфекции или неэффективности лечения. К осложненным относят и внутрибольничные ИМП. Факторами осложненных ИМП являются: наличие постоянного катетера, стента, других мочевых дренажей, инородных тел, периодическая катетеризация мочевого пузыря, более 100 мл остаточной мочи в мочевом пузыре, обструктивная уропатия (инфравезикальная обструкция, в т. ч. нейрогенный мочевой пузырь, камни и опухоли мочевого пузыря), пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие функциональные аномалии, реконструктивные операции на мочевых путях с использованием

сегментов кишечника, химическое или радиационное поражение уротелия, пери- или послеоперационные ИМП, почечная недостаточность, трансплантация почки, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния [2].

В настоящее время мочевой пузырь принадлежит к числу ведущих (2,6%) локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости мужчин и женщин России [3]. Опухоли мочевого пузыря локализуются в различных отделах этого органа, но чаще в области треугольника Лъето и прилегающих к нему зонах, нередко обуславливая нарушение пассажа мочи, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и развитие осложненного пиелонефрита – до и после лечения онкологического заболевания. Проблема ИМП при раке мочевого пузыря (РМП) является весьма актуальной также в связи с высокой частотой катетеризации и инструментальных вмешательств у данной категории больных.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Наиболее распространенными возбудителями осложненного пиелонефрита являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Наиболее часто –

штаммы *Escherichia coli*. Других представителей семейства Enterobacteriaceae (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* и проч.), а также стафилококки обнаруживают в оставшихся случаях. Спектр возбудителей данных инфекций определяется географическим регионом, а также зависит от профиля отделения, даже в пределах одного лечебного учреждения. По данным 4 крупномасштабных исследований бактериальных возбудителей нозокомиальных ИМП (SENTRY, 1998 г.; ESGNI-003, 2000 г.; PEP, 2003 г. и исследования структуры госпитальных ИМП г. Штраубинга, 2001 г.), в 70–80% этиологическими агентами этих инфекций оказались такие грамотрицательные микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* Грамположительные бактерии вызывали осложненные ИМП в 15–30% случаев и были представлены энтерококками и стафилококками [4].

При оценке результатов многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей ИМП «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), проанализировавшего суммарно 987 штаммов уропатогенов из 20 городов России, Беларуси и Казахстана, оказалось, что на долю *Escherichia coli* в этиологической структуре осложненных ИМП приходится 62,05% случаев

Установка уретрального катетера уменьшает защитный гликозаминогликановый слой уротелия, открывает «входные ворота инфекции» и способствует формированию персистенции инфекции в виде биопленки. При длительном дренировании (более 28 дней) мочевых путей полимикробную бактериурию выявляют практически во всех случаях. При длительном дренировании мочевого пузыря из мочи больных часто выделяют такие микроорганизмы, как: *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Providencia stuartii*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* Региональные данные о доминирующих возбудителях ИМП и их антибиотикорезистентности представляют особый интерес и должны учитываться при выборе антимикробного препарата для терапии осложненного пиелонефрита. Так, при оценке результатов многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей ИМП «ДАРМИС» (2010–2011 гг.), проанализировавшего суммарно 987 штаммов уропатогенов из 20 городов России, Беларуси и Казахстана, оказалось, что на долю *Escherichia coli* в этиологической структуре осложненных ИМП приходится 62,05% случаев [2]. Этиологическую структуру таких ИМП, по данным исследования «ДАРМИС», демонстрирует таблица 1.

В настоящее время общепризнано, что основным источником ИМП является микрофлора, колонизирующая периуретральную область. Наиболее вирулентными микроорганизмами, из колонизирующих периуретральную область, являются *Escherichia coli*. К факторам вирулентности, повреждающим эпителий мочевых путей, у уропатогенных штаммов *Escherichia coli* относят: цитоток-

сический некротизирующий фактор 1, гемолизин и аэробактерин. У штаммов *Escherichia coli*, выделяемых при циститах, наблюдается выраженная взаимосвязь между продукцией факторов, опосредующих адгезию (первый этап инфекционного процесса) и вызывающих повреждение эпителия мочевых путей. Феномен ассоциации продукции факторов адгезии и повреждения эпителия объясняется тем, что кодирующие их гены локализируются на плаزمиде. Штаммы *Escherichia coli*, продуцирующие наибольшее количество факторов вирулентности и пролиферирующие в моче, обладают потенциальной способностью к восходящему распространению по мочевым путям. Обструктивные уропатии, инородные тела, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие факторы способствуют восходящему развитию ИМП [5]. Опухоли мочевого пузыря, при поражении шейки мочевого пузыря или устьев мочеточников, могут нарушать пассаж мочи, приводить к развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса и клинической картине пиелонефрита. Увеличение частоты пиелонефрита по мере прогрессирования опухоли связано как с вовлечением в процесс шейки мочевого пузыря и устьев мочеточников, так и с увеличением объема опухоли и площади поражения мочепузырной стенки, а также с ослаблением активности иммунной системы. Микробиологические аспекты патогенеза ИМП, описанные для *Escherichia coli*, в полной мере справедливы и для других представителей семейства Enterobacteriaceae, прежде всего для *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*

Диагностику осложненного пиелонефрита у больных раком мочевого пузыря проводят на основании оценки клинических симптомов, физикального обследования и анализа лабораторных данных, лучевых методов исследования. Клиническая картина острого пиелонефрита характеризуется сочетанием общих и местных признаков болезни. К общим относят высокую температуру тела, озноб, тошноту, рвоту, мышечные и суставные боли, а к местным – боли в поясничной области, мышечное напря-

Таблица 1. Этиологическая структура осложненных ИМП по данным исследования «ДАРМИС» (n = 614) [2]

Возбудитель	%
<i>Escherichia coli</i>	62,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10,10
<i>Proteus mirabilis</i>	5,21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,72
<i>Enterococcus spp.</i>	4,39
<i>Staphylococcus spp.</i>	4,39
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,61
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,98
<i>Candida spp.</i>	0,88
<i>Morganella morganii</i>	0,81
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,65

жение со стороны поясницы и подреберья. При этом возможны учащенное и болезненное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию.

Большое значение в диагностике острого пиелонефрита принадлежит лабораторным методам исследования. При анализе крови у больных острым пиелонефритом выявляют лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения палочкоядерных форм. Ведущее место в лабораторной диагностике пиелонефрита принадлежит клиническому анализу мочи – исследованию с помощью простого гемацитометра нецентрифугированной средней порции мочи, собранной после туалета наружных половых органов и доставленной в лабораторию в течение 1 ч. Диагностическое значение имеет обнаружение повышенного количества (более 10) лейкоцитов в моче, что дает основание предполагать наличие воспалительного процесса в мочевых путях. Необходимо также бактериологическое исследование средней порции мочи с идентификацией возбудителя инфекции и определение его чувствительности к различным антимикробным препаратам. Микробиологическими критериями диагностики осложненного пиелонефрита является 10 000 и более, 100 000 и более КОЕ/мл в средней порции мочи у мужчин и женщин соответственно или 10 000 КОЕ/мл и более в моче, полученной при катетеризации мочевого пузыря у женщин.

Неотъемлемой частью комплекса мероприятий по диагностике острого пиелонефрита является ультразвуковое исследование почек. Эхографическими признаками острого пиелонефрита являются увеличение размеров почки и снижение эхогенности паренхимы в результате отека. При остром пиелонефрите возникает ореол разряжения вокруг пораженной почки, обусловленный отеком околопочечной клетчатки. При подозрении на острый пиелонефрит следует особо подчеркнуть необходимость определения нарушения пассажа мочи при помощи экскреторной урографии или компьютерной томографии с контрастированием.

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Основными принципами лечения пиелонефрита у больных раком мочевого пузыря являются: своевременное восстановление уродинамики, стартовая эмпирическая антимикробная терапия, устранение (при возможности) осложняющих факторов (катетеров, дренажей, камней и т. д.). Выбор антимикробного препарата в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о доминирующих возбудителях и их региональной и локальной резистентности. При выборе препарата предпочтительным является парентеральный путь введения, также необходимо учитывать возможный риск развития нежелательных реакций. Критериями выбора антимикробного препарата являются: спектр антимикробной активности в отношении возбудителей, фармакокинетика антимикробного препарата, позволяющая обеспечить его высокие концентрации в моче и в почечной ткани при приеме 1–2 р/сут, высокий профиль безопасности, приемлемая стоимость.

Длительность антимикробной терапии данной категории больных должна составлять 7–14 (иногда до 21) суток. Эмпирическая терапия должна быть переоценена после получения результатов бактериологического исследования мочи. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов, опубликованным в 2015 г., препаратами выбора для лечения осложненного пиелонефрита являются цiproфлоксацин и левофлоксацин, офлоксацин, тикарциллин/клавуланат, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, эртапенем, амикацин, гентамицин [2]. При осложненном пиелонефрите цiproфлоксацин назначают по 400 мг дважды в сутки, а левофлоксацин по 500 мг 1 раз в день в течение 7–14 сут. внутривенно.

При неэффективности стартовой эмпирической терапии следует назначать имипенем/циластатин, меропенем, левофлоксацин (если данный препарат не назначался при инициальной терапии), пиперациллин/тазобактам или аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин, тобрамицин). Антимикробные препараты для лечения осложненного пиелонефрита, а также способы их применения приведены в *таблице 2*.

Таблица 2. Антимикробная терапия осложненного пиелонефрита (Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», 2015)

Стартовая эмпирическая терапия	Препараты при неэффективности стартовой эмпирической терапии
<p>Внутривенное введение: левофлоксацин 500 мг 1 р/сут <i>или</i> цiproфлоксацин 400 мг 2 р/сут <i>или</i> офлоксацин 400 мг 2 р/сут, <i>или</i> тикарциллин/клавуланат 3,1 г 4 р/сут, <i>или</i> цефотаксим 1–2 г 2–3 р/сут, <i>или</i> цефтазидим 1–2 г 3 р/сут, <i>или</i> цефтриаксон 2 г 1 р/сут, <i>или</i> эртапенем 1 г 1 р/сут 7–14 дней. В сочетании или без амикацина 15 мг/кг массы тела 1 р/сут <i>или</i> гентамицин 240 мг 1 р/сут 7 дней</p>	<p>Внутривенное введение: Имипенем/циластатин 500 мг 4 р/сут <i>или</i> меропенем 0,5 г 3 р/сут 10–14 дней, <i>или</i> левофлоксацин 500 мг 1 р/сут 7–14 дней или 750 мг 1 р/сут 5 дней, <i>или</i> пиперациллин/тазобактам 4,5 мг 3 р/сут 7–14 дней, <i>или</i> гентамицин 5 мг/кг массы тела 1 р/сут, <i>или</i> нетилмицин 4–6 мг/кг массы тела 1 р/сут, <i>или</i> тобрамицин 3 мг/кг массы тела 1 р/сут 7 дней</p>

Больным раком мочевого пузыря с острым пиелонефритом всегда показана экстренная госпитализация в урологический стационар, восстановление пассажа мочи, парентеральная антимикробная терапия с последующим переводом на пероральные препараты, а также дезинтоксикационная терапия.

Следует отметить, что в настоящее время регистрируют увеличение уровня резистентности основных возбудителей осложненного пиелонефрита к ряду антимикробных препаратов: фторхинолонам, амоксициллин/клавуланату. По результатам исследования «ДАРМИС» к ципрофлоксацину оказались чувствительны 80,8% штаммов кишечной палочки, а к левофлоксацину – 81,1% при осложненной ИМП. Тем не менее в России фторхинолоны все же сохраняют чувствительность ряда уропатогенов и до сих пор являются часто назначаемыми препаратами при терапии осложненных ИМП. С момента появления на мировом рынке эти препараты довольно быстро стали особо актуальными антимикробными препаратами для терапии ИМП. Механизм антибактериального действия фторхинолонов заключается в ингибировании ферментов, ответственных за изменения пространственной конфигурации бактериальной ДНК: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. ДНК-гираза осуществляет суперспирализацию бактериальной ДНК, а топоизомераза IV – разделение дочерних хромосом в процессе репликации. Ключевым моментом в действии фторхинолонов является образование трехкомпонентного комплекса (бактериальная ДНК – фермент – фторхинолон). Указанный комплекс предотвращает репликацию бактериальной ДНК. Благодаря тому, что топоизомеразы обладают расщепляющей активностью, происходит разрушение молекулы ДНК [6]. После внутривенного введения фторхинолонов в моче и ткани почки создаются концентрации препаратов, значительно превышающие величины МПК в отношении большинства бактериальных возбудителей ИМП. За счет этого обеспечивается эрадикация уропатогенов. При этом клиническая эффективность терапии фторхинолонами в большинстве случаев коррелирует с эрадикацией возбудителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным лечебным мероприятием при пиелонефрите у больных раком мочевого пузыря является адекват-

ное восстановление пассажа мочи. В условиях нарастающей резистентности уропатогенов к ряду антимикробных препаратов, основными требованиями к антибактериальному средству для проведения эффективной стартовой эмпирической терапии пиелонефрита у больных до оперативного лечения рака мочевого пузыря являются: активность как в отношении грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, преимущественно почечный путь элиминации с созданием высоких концентраций в моче и почечной ткани, пролонгированная фармакокинетика, удобный режим дозирования и хорошая переносимость. Внедрение в клиническую практику дифференцированного подхода к выбору диагностической и лечебной тактики больных столь сложной категории позволит повысить качество их жизни.

Клинический случай

Больной Н., 67 лет, заболел 1 мес. назад, когда стал отмечать учащенное и болезненное мочеиспускание, периодическую примесь крови в моче. За неделю до поступления возникли боли в поясничной области, отмечено повышение температуры тела до 39 °С. При поступлении состояние больного тяжелое, черты лица заострены, область почек болезненная при пальпации. Симптом «поколачивания» положительный с двух сторон. В общем анализе крови – анемия, повышение СОЭ. В общем анализе мочи – лейкоцитурия. При УЗИ, КТ почек с контрастированием, МРТ таза отмечены 2 образования мочевого пузыря в области устьев мочеточников, умеренная двусторонняя пиелоэктазия, признаков гнойно-деструктивного процесса в почках нет. Больному назначена парентеральная терапия левофлоксацином 500 мг/сут в течение 10 дней с эффектом, атака пиелонефрита купирована, несмотря на неудачную попытку установки внутренних мочеточниковых стентов. Впоследствии этот больной, с отягощенным соматическим анамнезом, перенес обширную резекцию мочевого пузыря и адьювантную химиотерапию. Через 3 года наблюдения – рецидива опухоли нет.



ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая урология. Под ред. Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г. М.: ИД «Медфорум», 2012. 352 с. / Practical Urology. Ed. By Glybochko P.V., Alyaeva Y.G., M.: Publishing House Medforum, 2012. 352 p.
2. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Аляева Ю.Г., Аполихина О.И., Пушкаря Д.Ю., Козлова Р.С., Камалова А.А., Перепановой Т.С. М., 2015. 72 с. / Antimicrobial therapy and prevention of infections of kidneys, urinary tracts and male genital organs. Federal Clinical Recommendations. Ed. By Alyaev Y.G., Apolikhin O.I., Pushkar D.Y., Kozlov R.S., Kamalov A.A., Perepanova T.S. M., 2015, 72 p.
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2016. 250 с. / Malignant lesions in Russia in 2014 (morbidity and death rate). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: Hertsen Moscow Scientific and Research Oncology Institute. 2016. 250 p.
4. Набер К. Г., Бишоп М. С., Бьерклунд-Йохансен Т. Е., Ботто Х., Сек М., Грабэ М., Лобел Б., Палоу Дж., Тенке П. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов. Смоленск, 2008. 224 с. / Naber K.G., Bishop M.S., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Sek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. Recommendations on management of patients with infections of kidneys, urinary tracts and male genital organs. Smolensk, 2008. 224 p.
5. Сидоренко С.В. Микробиологическая характеристика инфекций мочевыводящих путей. Материалы международного симпозиума: «Инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной практике» 16 февраля 1999 г. М., 1999. С. 9-14. / Sidorenko S.V. Microbiological characteristics of infections of urinary tracts. Materials of international symposium: Urinary Tract Infections in Outpatient Practice, February 16, 1999, M., 1999. P. 9-14.
6. Naber KG, Morrissey I, Ambler JE. Urinary Tract Infections and Fluoroquinolones. Science Press Ltd, 2000.

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА В XXI ВЕКЕ

ПРОБЛЕМЫ И ПОИСК РЕШЕНИЙ

Проблема острой ревматической лихорадки (ОРЛ) по-прежнему сохраняет свою актуальность. «Глобальное бремя» ОРЛ среди детей 5–14 лет насчитывает 336 тыс. новых случаев ежегодно. Ведущим синдромом ОРЛ является кардит, который определяет тяжесть течения и исход заболевания. Поражение сердца по типу изолированного миокардита при отсутствии вальвулита рассматривается как нехарактерное для ОРЛ. Следует иметь в виду возможность развития постстрептококкового неревматического миокардита. Не менее важной остается проблема неврологических нарушений при ОРЛ, включая синдром PANDAS. Анализ новых (2015) диагностических критериев Джонса показывает, что их применение на территории РФ проблематично вследствие больших межрегиональных различий по частоте ОРЛ. Внесение изменений в существующую Российскую классификацию и номенклатуру ОРЛ представляется преждевременным. Основу качественной первичной профилактики ОРЛ по-прежнему составляет своевременная диагностика и адекватная антимикробная терапия БГСА-тонзиллита/фарингита.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца, диагностика, диагностические критерии, А-стрептококковая инфекция глотки, лечение, профилактика.

B.S. BELOV, MD, N.N. KUZMINA, MD, Prof., L.G. MEDYNTSEVA, PhD in medicine

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

ACUTE RHEUMATIC FEVER IN THE XXI CENTURY: PROBLEMS AND SEARCH FOR SOLUTIONS

Acute rheumatic fever (ARF) remains a healthcare challenge. The global burden of ARF in children aged 5–14 years totals 336 thousand of new cases annually. The main symptom of ARF is carditis which determines the severity and outcome of the disease. Heart involvement in the form of isolated myocarditis without valvulitis is not regarded as typical of rheumatic fever. It should be borne in mind that post-streptococcal rheumatic myocarditis may also develop. No less important is the problem of neurological disorders in ARF including PANDAS syndrome. Analysis of the updated (2015) diagnostic Jones criteria showed that their application in Russia is problematic due to large inter-regional differences in the frequency of ARF. Amendments to the existing Russian classification and nomenclature of ARF seem untimely. Adequate primary prevention of rheumatic fever is still based on timely diagnosis and rational antimicrobial therapy of GABHS - tonsillitis/pharyngitis.

Keywords: acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, diagnosis, diagnostic criteria, group A streptococcal infection, treatment, prevention.

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающегося у предрасположенных лиц, главным образом молодого возраста (7–15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и их перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами перечисленных поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в течение второй половины минувшего столетия в лечении и профилактике ОРЛ, в последние годы стало очевидно, что проблема далека от своего завершения и сохраняет актуальность в наши дни. Это заболевание постоянно напоминает о себе новыми вспышками, неожиданными поворотами в статистических показателях, своеобразием

клинических проявлений, которые ставят перед исследователями новые вопросы в решении дифференциально-диагностических задач, требуют иных мотиваций в выборе терапии и профилактики.

Что касается эпидемиологии, то наблюдаемая в последнее время благополучная ситуация с ОРЛ в развитых странах отнюдь не является поводом для почивания на лаврах. Достаточно вспомнить, как невнимание к вопросам диагностики и терапии инфекций глотки, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) и ОРЛ в США, привело к тому, что в этой стране в середине 1980-х гг. был зарегистрирован ряд эпидемических вспышек заболевания. При этом заболеваемость ОРЛ возросла в 5–12 раз более чем в половине штатов. С распадом СССР частота ОРЛ резко увеличилась в ряде бывших союзных республик, достигнув 233 случаев на 100 000 детей в Киргизии [1]. В начале XXI в. тенденция к росту частоты ОРЛ отмечена в Италии и Восточном Средиземноморье.

В развивающихся странах частота ОРЛ по-прежнему остается высокой, преимущественно среди обездоленных слоев населения. Среди коренных жителей Австралии

первичная заболеваемость ОРЛ достигает максимальных значений по сравнению с другими регионами мира – 508 на 100 тыс. населения [2].

«Глобальное бремя» ОРЛ среди детей 5–14 лет насчитывает 336 тыс. новых случаев ежегодно. При экстраполяции на все возрастные категории данный показатель повышается до 471 тыс. в год. Ежегодный прирост числа больных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) во всем мире колеблется от 15,6 до 19,6 млн пациентов. Общемировая ежегодная летальность от ХРБС составляет 1,5%, достигая максимума в странах Азиатского региона – 3,3% [3].

По данным Госстатчета, в Российской Федерации в 2014 г. первичная заболеваемость ОРЛ составила 1,8 на 100 000 детей в возрасте 0–14 лет и 2,7 на 100 тыс. всего населения. В то же время в Северо-Кавказском федеральном округе (ФО) эти параметры были существенно выше – 12,0 и 8,0 соответственно. Распространенность ХРБС в 2014 г. составила в указанных возрастных категориях 11,8 и 118,4 на 100 тыс. населения соответственно. При этом максимальные значения данных показателей также зарегистрированы в Северо-Кавказском ФО – 93,8 и 200,4 на 100 тыс. населения соответственно. Эти данные не могут не настораживать [4].

Понимание причин широких колебаний частоты ОРЛ и ХРБС внутри сообществ и между регионами является решающим фактором не только для борьбы с современными эпидемиями, но и, что более важно, для предупреждения будущих вспышек заболеваний в популяциях, где в настоящий момент заболеваемость низкая. По всей вероятности, варибельность в частоте ОРЛ и, как следствие, ХРБС может быть обусловлена меняющейся эпидемиологией БГСА-инфекций глотки как в целом, так и преобладанием высоковирулентных («ревматогенных») А-стрептококковых штаммов в частности. В то же время потенциал «ревматогенности» А-стрептококка отнюдь не имеет прямой связи с определенными М-серотипами, что и было продемонстрировано во время недавних вспышек ОРЛ в Африке и Океании.

Представляется необходимым остановиться на широком обсуждаемых клинических аспектах ОРЛ, понимание которых позволяет не только правильно прогнозировать течение болезни, но и формировать рациональную терапевтическую тактику, влияющую на ее исход.

Общепризнано, что кардит является ведущим синдромом ОРЛ, который определяет тяжесть течения и исход заболевания. Основополагающим компонентом кардита считается вальвулит (преимущественно митрального, реже – аортального клапана), клинически проявляющийся органическим сердечным шумом. Поражение сердца по типу изолированного миокардита при отсутствии вальвулита рассматривается как нехарактерное для ОРЛ. Подтверждением этому служат следующие данные.

- Отсутствие нарастания концентрации маркеров поражения миокарда – креатинфосфокиназы (КФК)-МВ-фракции, сердечных тропонинов I и T, а также миоглобина.
- Нормальные показатели систолической функции левого желудочка и сократительной способности миокарда при ЭхоКГ.

- При радионуклидном сканировании сердца с применением технеция и индия не выявлено данных, свидетельствующих о поражении миокарда.

- При эндомикардиальной биопсии наличие миокардита не верифицировано.

- Нормализация размеров сердца и обратное развитие признаков застойной сердечной недостаточности у больных, безуспешно получающих агрессивную противовоспалительную терапию только после протезирования митрального или аортального клапанов.

- Патоморфологические изменения при ревматическом кардите локализуются преимущественно в субэпикардальной, субэндокардиальной областях, а также в периваскулярном интерстиции, практически не затрагивая кардиомиоциты.

- Узлы Ашоффа – Талалаева – иммунопатологический маркер ревматического поражения – содержат лимфоциты, макрофаги и гигантские клетки; при этом в узлах отсутствуют клетки и дериваты миокардиального генеза (актин, миозин, десмин).

По всей вероятности, варибельность в частоте ОРЛ и, как следствие, ХРБС может быть обусловлена меняющейся эпидемиологией БГСА-инфекций глотки как в целом, так и преобладанием высоковирулентных («ревматогенных») А-стрептококковых штаммов в частности

Исходя из вышеизложенного полагают, что развитие застойной сердечной недостаточности при ОРЛ обусловлено острой перегрузкой объемом, возникающей вследствие митральной и/или аортальной регургитации, но не миокардитом как таковым [5].

В этой связи особого внимания заслуживают появившиеся в литературе последних лет описания случаев так называемого неревматического постстрептококкового миокардита, к основным признакам которого относят:

- молодой возраст больных
- предшествующую БГСА/БГСГ-инфекцию глотки
- короткий латентный период (3–5 дней)
- интенсивные кардиалгии (в связи с чем таких больных нередко госпитализируют в блок интенсивной терапии с предположительным диагнозом инфаркта миокарда)
- повышение уровней тропонина I, КФК-МВ-фракции, антистрептолизина-О (АСЛ-О)
- подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)
- отсутствие признаков клапанной патологии при эхокардиографии (ЭхоКГ)
- результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, которое позволяет обнаружить воспалительные изменения миокарда (повышение концентрации контраста, связанное с отеком миокарда)
- отсутствие патологии при коронарографии
- хороший ответ на антибактериальную терапию
- благоприятный прогноз.

По мнению абсолютного большинства авторов, вышеуказанная симптоматика не является каким-либо субти-

пом ОРЛ, а, напротив, представляет собой отдельную нозологическую форму, подобно неревматическим миокардитам иной этиологии (в частности, вирусной), в основе которых лежит непосредственное повреждение миокардиальных структур.

Не менее важной остается проблема неврологических нарушений при ОРЛ. Так, определенные сложности распознавания болезни возникают при нередком сочетании функциональных тиков и симптомов малой хореи у детей с последствиями перинатальной патологии, что позволяет говорить о коморбидности указанных состояний, а также при развитии постстрептококковых неврологических нарушений.

В конце XX в. описан специфический синдром, обозначаемый аббревиатурой PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder associated with group A Streptococcal infection – педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное с инфекцией, вызванной стрептококком группы А). Характерными признаками этого синдрома являются: 1) обсессивно-компульсивные расстройства – (ОКР, навязчивые мысли + навязчивые движения); 2) дебют заболевания в препубертатном периоде (до 12 лет); 3) острое начало и приступообразное течение; 4) доказанная хронологическая связь с предшествовавшей БГСА-инфекцией глотки, подтвержденная микробиологическими (выделение возбудителя в мазке из зева) и серологическими (повышение титров АСЛ-О и анти-ДНКазы В) методами; 5) неврологические отклонения (гипермоторика, хореоформные гиперкинезы). Назначение адекватной противострептококковой антибиотикотерапии (пенициллины или оральные цефалоспорины) приводило к быстрому регрессированию психоневрологической симптоматики у таких больных.

С момента своего описания PANDAS стал весьма популярной концептуальной моделью среди практикующих врачей и исследователей. Однако многочисленные попытки установить его частоту среди детей с тиками и ОКР оказались безуспешными. Патогенез болезни остается неясным и реальные диагностические биомаркеры до сих пор не выявлены. Существенные трудности возникли в подтверждении взаимосвязи повторных БГСА – инфекций глотки и обострения тиков или ОКР в ходе дальнейшего течения болезни. Кроме того, у указанных больных не выявлено корреляций между наличием антител к базальным ганглиям, повышением цитокинов в ликворе и обострением неврологической симптоматики. Остается нерешенным вопрос о длительном профилактическом применении антибиотиков, как это требуется для больных с ревматической хореей. В связи с этим многие авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с целью определения клинически очерченного постстрептококкового синдрома и выделения его из массы острых педиатрических нейропсихиатрических расстройств [6–8].

Диагностика ОРЛ на протяжении многих лет базируется на критериях Киселя – Джонса, которые являются уникальным диагностическим инструментом, выдержав-

шим испытание временем. Приоритет в разработке критериев принадлежит крупнейшему отечественному педиатру А.А. Киселю, который дал блестящее описание основных проявлений этого заболевания, назвав их абсолютным симптомокомплексом болезни. К ним относятся полиартрит, поражение сердца, хорея, аннулярная эритема, ревматические узелки. Несколько позднее (1944) критерии для распознавания ОРЛ были сформулированы и опубликованы американским исследователем Т.Д. Джонсом. В дальнейшем они были неоднократно (1956, 1965, 1984, 1992) модифицированы Американской кардиологической ассоциацией (АКА). Результаты исследований последних лет побудили экспертов АКА к очередному пересмотру данных критериев (табл. 1) [9]. В качестве причин этого рассматривались по крайней мере три обстоятельства: эпидемиологическая ситуация с ОРЛ, клинический полиморфизм заболевания, а также активное и повсеместное внедрение ЭхоКГ в широкую клиническую практику.

Таблица 1. Пересмотренные критерии Джонса для диагностики ОРЛ [9]

А. Доказательства предшествующей БГСА-инфекции глотки для всех групп больных	
Первичная ОРЛ	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия
Повторная ОРЛ (при наличии в анамнезе верифицированной ОРЛ или имеющейся ХРБС)	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия или 3 малых критерия
В. Большие критерии	
Популяции низкого риска*	Популяции умеренного или высокого риска
Кардит клинический и/или субклинический	
Артрит	
Полиартрит	Моноартрит или полиартрит Полиартралгия
Хорея	
Кольцевидная эритема	
Ревматические узелки	
С. Малые критерии	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Полиартралгия	Моноартралгия
Лихорадка ($\geq 38,5$ °C)	Лихорадка (≥ 38 °C)
СОЭ ≥ 60 мм/ч и/или С-РБ $\geq 3,0$ мг/дл	СОЭ ≥ 30 мм/ч и/или С-РБ $\geq 3,0$ мг/дл
Удлинение интервала PR на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит не является большим критерием)	
* – частота ОРЛ ≤ 2 на 100 тыс. детей школьного возраста или частота ХРБС ≤ 1 на 1 000 лиц всех возрастов.	

В октябре 2015 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой во время ежегодной научной конференции был проведен круглый стол, в ходе которого ведущие специалисты-ревматологи Российской Федерации обсуждали значимость указанных критериев и возможность их применения на территории нашей страны. Подробные материалы «круглого стола» опубликованы в доступной литературе [10]. В рамках данной статьи хотелось бы акцентировать внимание читателя на следующем.

Признавая несомненную заслугу разработчиков – экспертов АКА, следует подчеркнуть, что данный вариант пересмотренных критериев Джонса является несомненным шагом вперед в отношении совершенствования диагностики ОРЛ. Авторами предложен принцип вариативности применения критериев в популяциях с низким и высоким риском ОРЛ, обоснована целесообразность введения термина «субклинический кардит», представлены подробные ЭхоКГ-критерии ревматического вальвулита, охарактеризованы дефиниции повторных атак ОРЛ и «возможного» диагноза заболевания.

Вместе с тем при анализе АКА-критериев возникает как минимум 2 вопроса, однозначные ответы на которые не лежат на поверхности. Во-первых, в отношении различного подхода к диагностике ОРЛ в зависимости от степени риска в популяции. С одной стороны, понятно стремление авторов к устранению гипердиагностики в популяциях с низкой частотой ОРЛ и гиподиагностики в популяциях высокого риска. С другой стороны, в странах, внутри которых имеются достаточные различия по частоте ОРЛ и ХРБС, например в Российской Федерации, применение вышеуказанного принципа представляется практически неосуществимым.

Во-вторых, смещение диагностических акцентов в сторону ЭхоКГ является вполне оправданным, в первую очередь при распознавании субклинического кардита, а также по причине слабого владения методикой аускультации сердца, в частности среди молодых врачей. Однако при подобном подходе, особенно в случаях субклинического кардита как единственного большого критерия, безусловно, важно качественное выполнение ЭхоКГ и точная интерпретация полученных данных опытным специалистом. В противном случае частота диагностических ошибок может существенно возрасти, тем более что про-

ведение четкого разграничения ОРЛ и ХРБС на основании только ЭхоКГ-критериев возможно далеко не всегда.

Здесь же хотелось бы заметить, что ЭхоКГ-признаки митральной и/или аортальной регургитации уже фигурируют в отечественной классификации ОРЛ с 2003 г. в качестве малых диагностических критериев (табл. 2).

Необходимо отметить, что целый ряд положений, приведенных в новых рекомендациях, заслуживают одобрения. Прежде всего, это касается необходимости учета риска развития ОРЛ у каждого пациента, принимая во внимание эпидемиологическую ситуацию в регионе его проживания. Не менее важным моментом является потребность в верификации вальвулита как проявления субклинического кардита с помощью Допплер-ЭхоКГ, а также более внимательное отношение к анализу суставного синдрома при ОРЛ. По-прежнему обязательным условием постановки диагноза ОРЛ является подтвержденная связь клинической картины заболевания с перенесенной инфекцией глотки, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), верифицированной микробиологическими и/или иммунологическими методами. В то же время определенные положения остаются дискуссионными. Не всегда возможно четкое разделение регионов на популяции высокого и низкого риска по заболеваемости ОРЛ. Возникают сомнения в отношении адекватности включения моноартрита и/или полиартралгии в основные критерии ОРЛ даже в популяции высокого риска. Существующие ЭхоКГ-критерии не всегда позволяют четко разграничить субклинический кардит и ХРБС. В целом пересмотренные критерии Джонса имеют значение для регионов с высокой частотой ОРЛ. Однако их применение на территории РФ проблематично вследствие больших межрегиональных различий по частоте ОРЛ. Внесение изменений в существующую Российскую классификацию и номенклатуру ОРЛ (табл. 2) представляется преждевременным.

Не останавливаясь на вопросах терапевтической тактики при ОРЛ в условиях современной действительности, считаем целесообразным осветить некоторые аспекты ее профилактики.

В настоящее время вопросы качественной первичной профилактики ОРЛ, в первую очередь своевременная диагностика и адекватная антимикробная терапии БГСА-

Таблица 2. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки (АРР) [11]

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадия НК	
	Основные	Дополнительные		КСВ*	НУНА**
Острая ревматическая лихорадка Повторная ревматическая лихорадка	Кардит Артрит Хорея Кольцевидная эритема Ревматические узелки	Лихорадка Артралгии Абдоминальный синдром Серозиты	Выздоровление Хроническая ревматическая болезнь сердца: • без порока сердца*** • порок сердца****	0 I IIA IIB III	0 I II III IV

Примечания: * – по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко;

** – функциональный класс по НУНА

*** – возможно наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью ЭхоКГ;

**** – при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо по возможности исключить другие причины его формирования (инфекционный эндокардит, первичный антифолипилидный синдром, кальциноз клапанов дегенеративного генеза и др.).

Таблица 3. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите [15]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность (дни)
	Взрослые	Дети	
Пенициллины			
бензатин - пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	однократно 10
феноксиметил-пенициллин ¹	1,5 г (3)	0,75 г (3)	
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков			
Макролиды			
Спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
Азитромицин	0,5 г – 1-й день, затем 0,25 г (1) ²	12 мг/кг (1) ²	
Рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
Кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
Мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Джозамицин	1,5 г (3)	40–50 мг/кг (3)	10
Эритромицин ³	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамовых антибиотиков			
Линкозамиды			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	

Примечания:

¹ Рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии;² Схемы одобрены FDA;³ Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

тонзиллита/фарингита постоянно находятся в фокусе внимания национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение пяти предыдущих лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов АНА и Американской Академии Педиатрии [12], а также Американского Общества Инфекционных Болезней [13].

В соответствии с существующими рекомендациями пенициллиновые антибиотики сохраняют свою роль как препараты выбора для лечения острых А-стрептококковых инфекций глотки. В условиях нарастающей резистентности БГСА к макролидам последние необходимо рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения А-стрептококкового тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на бета-лактамы. Несоблюдение данного требования, т. е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ [14]. Антибиотики – линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как б-лактамов, так и макролидов (табл. 3, 4) [15]. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов и ко-тримоксазола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано

по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателях эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) не обосновано вследствие низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолоны II поколения, (т. н. «респираторные» – левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

Подчеркивается, что в условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации (которая может длиться ≥6 мес.) возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана. Однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано: 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА-инфекций в данном регионе; 2) во время вспышки БГСА-тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т. п.); 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или ближайших родственников; 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции; 5) при определении показаний к тонзиллэктомии по причине БГСА-носительства. В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

Применение бензатин-пенициллина (в ряде случаев – пожизненное) по-прежнему составляет основу вторичной профилактики ОРЛ. В настоящее время доказано превосходство назначения бензатин-пенициллина по схеме 1 раз в 3 нед. над ежемесячным его введением. В литературе последних лет активно обсуждаются возможности создания новых лекарственных форм бензатин-пенициллина на основе нанотехнологий, в частности

Таблица 4. Дозы и режим введения антибиотиков при хроническом рецидивирующем БГСА-тонзиллите [15]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения (дни)
	Взрослые	Дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуросим – ацетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

микрoэмульсий и мицеллярных систем. Полагают, что внедрение данных технологий обеспечит явные преимущества, в первую очередь касающиеся фармакокинетики препарата, но это – дело ближайшего будущего [16].

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью бета-лактамов антибиотиков в настоящее время нецелесообразно из-за повсеместного нарастания резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита.

Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности

Несмотря на то что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многими исследователями возлагаются большие надежды на противострептококковую вакцину. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомби-

нантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

Однако на сегодняшний день готовность к активному внедрению БГСА-вакцины представляется достаточно низкой. Так, в ходе опроса, проведенного американскими исследователями среди педиатров, оказалось, что при отсутствии согласия со стороны родителей БГСА-вакцинации рекомендовали лишь 40% респондентов [17].

Вместе с тем некоторые авторы полагают, что «подход к разработке вакцины с применением М-протеина не обеспечил необходимого прорыва в течение последних 40 лет». Поэтому наиболее перспективным путем для создания БГСА-вакцины представляется идентификация новых, общих для всех штаммов А-стрептококковых компонентов, обладающих иммунореактивными свойствами. Этими компонентами предположительно могут быть иные белки клеточной стенки стрептококка, гликопротеины, полисахариды и т. д. [18].

Таким образом, проблема ОРЛ остается поистине многоплановой, актуальной и неисчерпаемой. Многолетний опыт наблюдения за больными разных возрастных групп показывает, что ОРЛ, меняя свое «обличье» вслед за решением очередных проблем, постоянно ставит новые вопросы, требующие решения в ближайшем будущем.



ЛИТЕРАТУРА

1. Omurzakova NA, Yamano Y, Saatova GM, et al. Rheumatologic services in Central Asian countries: current state of development of rheumatology in Central Asia. *Int J Rheum Dis*, 2009, 12(4): 288-92.
2. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet*, 2005, 366(9480): 155-68.
3. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res*, 2013 Apr, 137(4): 643-58.
4. Заболеваемость населения России в 2014 г. Статистические материалы. М., 2015. / Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2014 g. Statisticheskie materialy. M., 2015.
5. Tandon R. Rheumatic fever pathogenesis: Approach in research needs change. *Ann Pediatr Cardiol*, 2012, 5(2): 169-78.
6. deOliveira SK, Pelajo CF. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS): a Controversial Diagnosis. *Curr Infect Dis Rep*, 2010, 12(2): 103-9.
7. Esposito S, Bianchini S, Baggi E et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(12): 2105-9.
8. Macerollo A, Martino D. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): An Evolving Concept. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 2013 Sep 25, 3.
9. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 131(20): 1806-18.
10. Белов Б.С., Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г. и др. К проблеме диагностики острой ревматической лихорадки на современном этапе. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 3: 340-344. / Belov B.S., Kuzmina N.N., Medyntseva L.G. et al. The problem of diagnosis of acute rheumatic fever at the present stage. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 3: 340-344.
11. Насонова В.А., Кузьмина Н.Н., Белов Б.С. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки. *Научно-практическая ревматология*, 2004, 2: 48-52. / Nasonova V.A., Kuzmina N.N., Belov B.S. Classification and nomenclature of rheumatic fever. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2004, 2: 48-52.
12. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2009, 119(11): 1541-51.
13. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): e86-102.
14. Logan LK, McAuley JB, Shulman ST. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics*, 2012, 129(3): e798-802.
15. Насонова В.А., Белов Б.С., Стрaчунский Л.С., и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. *Клин. микробиол. антимикроб. тер.*, 1999, 1: 78-82. / Nasonova V.A., Belov B.S., Strachunsky L.S. et al. Antibiotic treatment of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Klin. Mikrobiol. i Antimikrob. Khemoterapiya*, 1999, 1: 78-82.
16. De Holanda E Silva KG, Barratt G, De Oliveira AG, Do Egito ES. Trends in rheumatic fever: clinical aspects and perspectives in prophylactic treatments. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(9): 1099-110.
17. Gerber MA, Brown HW, Lee G, et al. Physicians' opinions about critical attributes of a potential group A streptococcal vaccine. *Vaccine*, 2010, 28(44): 7155-60.
18. Tandon R. Preventing rheumatic fever: M-protein based vaccine. *Indian Heart J*, 2014, 66(1): 64-7.

Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, д.м.н., профессор, Е.В. БРИЖАТЮК¹, к.м.н., А.А. БРЕУСОВ³, к.м.н.

¹ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздрава России

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

³ Медицинский центр «БИОВЭР», Новосибирск

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНО-ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЦИСТИТОМ

Оценивали качество жизни и частоту рецидивов цистита у женщин в перименопаузе, получивших первый курс растительно-витаминного комплекса 5 лет назад с последующим ежегодным повторным двухмесячным курсом (дважды в год). В первоначальное исследование было включено 29 пациенток, проследить динамику удалось у 18. Эти больные заполнили специально разработанный опросник, в котором учитывались уровень дизурии, диспареуния (только у тех пациенток, кто имел половые контакты) и качество жизни относительно к урогенитальным проблемам, бывшим 5 лет назад, на момент опроса. Также был проведен анализ амбулаторных карт и анамнестических данных с целью уточнения частоты рецидивов цистита за истекшие 5 лет.

Ключевые слова: цистит, менопауза, растительно-витаминный комплекс, урогенитальный туберкулез, гормональные нарушения, фитотерапия.

E.V. KUL'CHAVENYA^{1,2}, MD, Prof., E.V. BRIZHATYUK¹, PhD in medicine, A.A. BREUSOV³, PhD in medicine

THE RESULTS OF LONG-TERM USE OF HERBAL VITAMIN COMPLEX IN THE TREATMENT OF MENOPAUSAL WOMEN WITH CHRONIC CYSTITIS

¹ Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis, MH RF

² Novosibirsk State Medical University, MH RF

³ BIOVER Medical Center, Novosibirsk

The study evaluated the quality of life and incidence of recurrent cystitis in perimenopausal women who had received the first course of herbal vitamin complex 5 years ago, followed by the annual two-month course (twice a year). The initial study included 29 patients of which 18 were followed-up. The patients completed a special questionnaire which focused on the degree of dysuria, dyspareunia (only in patients who had sexual intercourse) and quality of life with respect to the urogenital problems which occurred 5 years back when the study was undertaken. Additionally, outpatient medical records and history were analyzed to confirm the incidence of recurrent cystitis over the past 5 years.

Keywords: cystitis, menopause, herbal vitamin complex, urogenital tuberculosis, hormonal disorders, herbal medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Женщины в 30 раз чаще страдают от инфекций мочевых путей, причем как минимум у каждой четвертой заболевание приобретает рецидивирующий характер. Перименопаузальный период предрасполагает и к возникновению, и к хронизации инфекции нижних мочевых путей у женщин [1]. В пожилом возрасте защитные свойства слизистой влагалища и уретры падают, что облегчает колонизацию эпителия микрофлорой, что, в свою очередь, провоцирует развитие цистита [2].

Неверная интерпретация симптомов, недооценка внешних и внутренних факторов ведет к диагностическим ошибкам [3, 4].

Онтофилогенетическая связь органов мочеполовой системы обуславливает их содружественное страдание: любое нарушение функций гениталий отражается на мочевом пузыре, и наоборот [5]. Особенно наглядно это проявляется в перименопаузальном возрасте женщи-

ны, когда снижение уровня эстрогенов приводит к атрофии эпителия мочевых путей, снижает его резистентность к микрофлоре, способствует потере эластичности тканей.

Климактерий – период биологически запрограммированного угасания и прекращения функции яичников. Гормональные изменения, свойственные климактерию, часто сопровождаются комплексом симптомов. Ранние симптомы (вазомоторные) – приливы жара, повышенная потливость, головная боль, гипотония или гипертензия, ознобы, учащенное сердцебиение; эмоционально-психические – раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо. Затем присоединяются урогенитальные нарушения – сухость слизистой влагалища, проявляющаяся зудом и жжением, диспареуния, дизурия, недержание мочи [5–7].

Логично ожидать, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в период климактерия устранила бы все

побочные явления гипогонадизма, однако у женщин позднего репродуктивного возраста и старшей возрастной группы высока частота экстрагенитальной патологии, которая ограничивает возможность применения этого метода лечения. В нашей практике мы назначали ЗГТ лишь в единичных случаях (всегда с хорошим результатом), поскольку из-за большого числа сопутствующих заболеваний не могли подобрать кандидаток на ЗГТ. Альтернативой могло бы стать локальное применение эстриола в виде крема или свечей [8]. Однако и при этом следует учитывать противопоказания: эстрогензависимые новообразования любой локализации, тромбозомболические нарушения, декомпенсированные состояния гепатобилиарной системы, почек, сердечно-сосудистой и кровяной систем. Была отмечена [9] высокая вероятность самотравматизации аппликатором из-за тонкости тканей, особенно у пациенток старшего возраста. Побочные эффекты в виде тошноты, головной боли и напряженности в молочных железах редко, но наблюдались. Использование эстроген-содержащих мазей интравагинально перед хирургическим вмешательством по поводу пролапса может уменьшить частоту развития острого цистита в послеоперационном периоде [10]. Вместе с тем другие авторы не отметили влияния орального или вагинального приема эстрогена на частоту возникновения цистита [11].

У женщин репродуктивного возраста оральная контрацепция в сочетании с фитотерапией приводила к существенному снижению частоты рецидивов цистита [12]; иммунопрофилактика бактериального цистита преимуществ не имела [13].

У женщин репродуктивного возраста оральная контрацепция в сочетании с фитотерапией приводила к существенному снижению частоты рецидивов цистита; иммунопрофилактика бактериального цистита преимуществ не имела

Таким образом, очевидна необходимость изыскания более щадящего способа нормализации дисбаланса половых гормонов у женщин перименопаузального возраста, страдающих нарушениями мочеиспускания. Таким способом может служить применение фитовитаминных и минеральных комплексов. Комбинация растительных экстрактов, витаминов и аминокислот предоставляет возможность безопасной и эффективной профилактики проявлений климактерического синдрома, эстрогендефицитных состояний, нарушений менструального цикла, предменструального синдрома [6].

Растительно-витаминные комплексы (РВК) содержат различные лекарственные растения в виде сухих экстрактов, микроэлементы, витамины и аминокислоты. **Изофлавоны сои**, являясь фитоэстрогенами, не только оказывают эстрогеноподобное воздействие на организм при недостатке собственных гормонов, но и компенсируют негативные эффекты эстрогена при его избытке. **Дикий ямс** содержит природные аналоги прогестерона, является

спазмолитиком, снижает уровень холестерина в крови. **Индол-3-карбинол** стимулирует процессы апоптоза, что является профилактикой развития онкологических заболеваний. **Экстракт плодов витекса священного** способствует снижению уровня раздражительности, нервозности, болезненности молочных желез, вздутия живота, головных болей. **Бор** усиливает эффект применения фитоэстрогенов, способствует повышению уровня собственных эстрогенов у женщин в постменопаузальном возрасте; снижает интенсивность развития остеопороза. **Витамин Е** – мощный антиоксидант; способствует устранению симптомов вагинальной сухости, улучшает кровоснабжение стенок влагалища. **Витамин В₆** является анаболиком, способствует синтезу эндогенных эндорфинов, повышает устойчивость к стрессу. **Фолиевая кислота** обладает эстрогеноподобным действием, участвует в процессах кроветворения, оказывает иммунопротективный эффект. **5-гидрокситриптофан** – аминокислота, которая содержится в семенах растения гриффония и является природным предшественником серотонина. Совместно с витамином В₆ увеличивает синтез эндорфинов, что проявляется в антидепрессивном эффекте. **D, L-фенилаланин-аминокислота** обладает болеутоляющими свойствами. Эта способность фенилаланина связана с его способностью влиять на синтез медиаторов, участвующих в передаче первого импульса: блокируются ферменты, которые расщепляют нейропептиды, снижающие ощущение болезненности.

Ранее [14] мы показали высокую эффективность растительно-витаминного комплекса у женщин перименопаузального возраста, страдающих хроническим циститом; в настоящем исследовании мы оценили отдаленные результаты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – открытое ретроспективное несравнительное. Оценивали качество жизни и частоту рецидивов цистита у женщин в перименопаузе, получивших первый курс РВК 5 лет назад с последующим ежегодным повторным двухмесячным курсом (дважды в год). Фактически к окончанию пятилетнего периода наблюдения все женщины находились в постменопаузе. В первоначальное исследование было включено 29 пациенток; проследить динамику удалось у 18, остальные по тем или иным причинам выбыли из исследования.

Женщины продолжали прием РВК 2 раза в год по 2 мес. в течение 5 лет. В настоящем исследовании они заполняли специально разработанный опросник, в котором учитывались уровень дизурии, диспареуния (только у тех пациенток, кто имел половые контакты) и качество жизни относительно к урогенитальным проблемам, бывшим 5 лет назад, на момент опроса. Дизурия и диспареуния оценивались по 5-балльной шкале (0 баллов – симптом отсутствует, 5 баллов – максимально выражен). Аналогично качество жизни также оценивали по 5-балльной шкале: 0 – невыносимо ужасно, 5 – превосходно. Также был проведен анализ амбулаторных карт и анам-

нестических данных с целью уточнения частоты рецидивов цистита за истекшие 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки регулярно принимали РВК двумя курсами в год, поскольку убедились в его эффективности и не отмечали каких-либо побочных эффектов. При первом обращении 5 лет назад у всех была дизурия: поллакиурия, ноктурия, даже в периоды ремиссии цистита. В настоящее время ночное мочеиспускание 1–3 раза присутствовало у 6 пациенток, 5 женщин отмечали неудержание мочи при напряжении, что без особых затруднений компенсировали своевременным опорожнением мочевого пузыря и избеганием провоцирующих ситуаций. Суммарный балл по пункту «нарушение мочеиспускания» составил 1,2. Из 18 клинических наблюдений, доступных для анализа, половую функцию удалось оценить у 12 женщин. Все они жили половой жизнью, периодически применяли лубриканты, диспареуния в легкой степени непостоянно присутствовала у 4 пациенток. Суммарный балл составил 0,3. Качество жизни женщины оценили высоко, преимущественно на 4–5 баллов, только 3 пациентки сочли, что имеющиеся урогенитальные проблемы снижают качество их жизни до 3 баллов; в среднем этот параметр был оценен на 4,3 балла. Прием РВК позволил сократить число рецидивов цистита: за 90 пациенто-лет было зарегистрировано только 27 эпизодов острого бактериального цистита, потребовавшего приема антибиотиков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние возрастных изменений на мочевой пузырь пытались корректировать физическими методами воздействия [15, 16], фитопрепаратами [17, 18]. Положительное влияние РВК на женский организм отмечали многие исследователи. Оценивали эффективность

шестимесячного курса РВК у девочек с первичной олигоменореей и сопутствующей неврологической патологией. Выявлено достоверное уменьшение симптомов вегетативной дисфункции с отсутствием влияния на выброс фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола. Прием РВК не провоцировал избыточных пролиферативных изменений эндометрия; способствовал нормализации фолликулогенеза [19]. Предменструальный синдром (нейропсихическая, отечная и цефалгическая формы) был успешно купирован у 40 женщин двухмесячным курсом РВК. Результаты подтверждены плацебо-контролем [20]. Была отмечена эффективность фитостерогена РВК при ранневременных менопаузальных расстройствах с точки зрения качества жизни пациенток [21]. Оценивая свой опыт применения РВК в лечении климактерического синдрома и сопутствующих эстроген-зависимых заболеваний у женщин в перименопаузе, авторы пришли к выводу, что практика его использования показала, что природные компоненты эффективно купируют проявления климактерического синдрома легкой и средней степени тяжести, устраняя в первую очередь нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения. При использовании РВК отсутствует негативное влияние на параметры гемостаза, углеводного и липидного обмена. РВК безопасны, лишены противопоказаний, удобны в применении и могут использоваться в качестве средств, альтернативных ЗГТ, у пациенток с климактерическим синдромом [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе рецидивирующих циститов у женщин перименопаузального возраста немалую роль играет дисбаланс половых гормонов. РВК, содержащие экстракты трав, витамины и минералы, позволяют купировать симптомы климакса, существенно уменьшить патогенетические предпосылки к повторному заболеванию циститом, обеспечить длительный безрецидивный период,

СИДЯЧИЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ ВРЕДЕН, НЕСМОТЯ НА ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Если долго сидеть, упражнения не спасут от повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

Представители Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) сделали заявление о том, что физическая нагрузка не компенсирует риски для здоровья при сидячем образе жизни. По словам экспертов, длительное положение сидя или лежа в состоянии бодрствования, независимо от объема периодической активности, повышает риск возникновения ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

Прежде считалось, что физическая активность способна компенсировать вред от продолжительной малоподвижности, однако эксперты АНА под руководством Деборы Ром Янг (Deborah Rohm Young, Ph.D.) после обзора ряда исследований пришли к выводу, что сидячий образ жизни вреден сам по себе. Они объясняют, что при этом расходуется до 1,5 МЕТ (метаболических эквивалентов), тогда как

при выполнении легкой работы по дому или во время неторопливых прогулок – около 2,5 МЕТ, а при физической активности – от 3 МЕТ и более.

Периодическая умеренная или интенсивная физическая активность не снижает риски развития различных заболеваний, в т. ч. нарушения чувствительности к инсулину. Пока эксперты не могут сказать точно, какая продолжительность малоподвижности вредна для здоровья, однако уверены, что необходимо максимально увеличить количество времени физической активности.

Согласно статистике, сидячий образ жизни связан с 430 тыс. случаев смерти в 54 странах. Это один из ведущих факторов риска смертности, уступающий только курению. Согласно новым руководящим принципам АНА, непродолжительная, но регулярная физическая нагрузка (около 30 минут ежедневно) более полезна для здоровья, чем редкие интенсивные упражнения.



возобновить или улучшить половую жизнь и в конечном итоге значительно повысить качество жизни этих женщин. Ни у одной женщины не было зарегистрировано сколько-нибудь значимого побочного эффекта проводимой терапии [14].

Хорошая переносимость и высокая эффективность предложенной схемы позволяют нам рекомендовать включать РВК в комплекс этиопатогенетического лечения всех женщин в перименопаузальном возрасте, страдающих хроническим циститом.



ЛИТЕРАТУРА

- Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. Современные возможности иммунопрофилактики неосложненной инфекции мочевых путей. *Consilium Medicum*, 2011, 13(7): 37-43. / Pushkar' D.Y., Zaitsev A.V. Current prospects for immunoprophylaxis of uncomplicated urinary tract infections. *Consilium Medicum*, 2011, 13(7): 37-43.
- Hunjak B, Persić Z. Evaluation of microbiological diagnostics in urogenital infections in postmenopausal women. *Med Glas (Zenica)*, 2010 Feb, 7 (1): 60-5.
- Кульчавеня Е.В., Краснов В.А., Скорняков С.Н., Мукамбаев К., Зубань О.Н., Холтобин Д.П. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу. *Туберкулез и болезни легких*, 2013, 12: 34-38. / Kul'chavenya E.V., Krasnov V.A., Skorniyakov S.N., Mukambaev K., Zuban O.N., Holtobin D.P. Current trends in the epidemiology of extrathoracic tuberculosis. *Tuberkulioz i Bolezni Lyogkikh*, 2013, 12: 34-38.
- Кульчавеня Е.В., Брижатов Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких*, 2009, 10: 27-31. / Kul'chavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Koveshnikova E.Y., Sveshnikova N.N. New trends in the epidemiology of extrathoracic tuberculosis in Siberia and the Far East. *Tuberkulioz i Bolezni Lyogkikh*, 2009, 10: 27-31.
- Кульчавеня Е. В. Инфекции и секс: туберкулез и другие инфекции уrogenитального тракта как причина сексуальных дисфункций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 168 с. / Kul'chavenya E.V. Infections and sex: tuberculosis and other urogenital infections as the causes of sexual dysfunction. М.: GEOTAR-Media, 2015. 168 p.
- Буданов П.В., Чурганова А.А., Асланов А.Г., Шубина Т.И. Профиль безопасности успешной коррекции гормональных нарушений в гинекологии. *Медицинский совет*, 2015, 12: 34-38. / Budanov P.V., Churganova A.A., Aslanov A.G., Shubina T.I. Safety profile of successful treatment of hormonal disorders in gynecology. *Meditsinskiy Sovet*, 2015, 12: 34-38.
- Кузнецова И.В. Растительные препараты в климактерии: многообразие и разумный выбор. *Эффективная фармакотерапия*, 2011, 2: 50-54. / Kuznetsova I.V. Herbal medicines in menopause: variety and reasonable choice. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2011, 2: 50-54.
- Давидов М.И., Петруняев А.И., Бунова Н.Е. Лечение хронического цистита у постменопаузальных женщин. *Урология*, 2009, 4: 14-19. / Davidov M.I., Petrunyayev A.I., Bunova N.E. Treatment of chronic cystitis in postmenopausal women. *Urologiya*, 2009, 4: 14-19.
- Дьяков В.В., Годунов Б.Н., Гвоздев М.Ю. Опыт длительного применения препарата «Овестин» у женщин, страдающих расстройствами мочеиспускания в постменопаузальном периоде. *Урология*, 2003, 1: 3-45. / Dyakov V.V., Godunov B.N., Gvozdev M.Y. Experience of long-term use of Ovestin in women with postmenopausal urinary disorders. *Urologiya*, 2003, 1: 3-45.
- Ismail SI, Bain C, Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Sep 8, (9): CD007063. doi: 10.1002/14651858.CD007063.pub2.
- Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Finn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med*, 2004 Dec 15, 117(12): 903-11.
- Кульчавеня Е.В., Брижатов Е.В., Хомяков В.Т., Бреусов А.А. Частота возникновения цистита в зависимости от вида контрацепции. *Урология*, 2013, 1: 41-42. / Kul'chavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T., Breusov A.A. The incidence of cystitis depending on the type of contraception. *Urologiya*, 2013, 1: 41-42.
- Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность уро-ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы. *Урология*, 2011, 4: 7-11. / Kul'chavenya E.V., Breusov A.A. The efficacy of Uro-Vaxom for recurrent infectious and inflammatory diseases of the genitourinary system. *Urologiya*, 2011, 4: 7-11.
- Кульчавеня Е.В., Брижатов Е.В., Бреусов А.А. Эффективность биологически активной добавки эстровэл в комплексной терапии женщин, больных хроническим циститом в период перименопаузы. *Акушерство и гинекология*, 2009, 3: 69-71. / Kul'chavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Breusov A.A. The effectiveness of the dietary supplement Estrovel in the treatment of women with chronic cystitis during perimenopause. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 3: 69-71.
- Азизов А.П., Азизова П.А., Беляев А.А., Конова А.Н., Райгородский Ю.М. Реабилитация женщин, страдающих хроническим циститом в постменопаузальном периоде с использованием AMUS-01 – Интрамаг с ректомассажной насадкой. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*, 2011, июль-август, 4: 22-25. / Azizov A.P., Azizova P.A., Belyaev A.A., Konova A.N., Raigorodskiy Y.M. Rehabilitation of postmenopausal women suffering from chronic cystitis with AMUS-01 - Intramag for rectal massage. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoy Fizkultury*, 2011, July-Aug, 4: 22-25.
- Шаплыгин Л.В., Сегедин Р.Е., Райгородский Ю.М. с соавт. Комбинированная терапия хронического цистита у постменопаузальных женщин с использованием устройства AMUS-01-INTRAMAG с ректомассажной насадкой. *Урология*, 2010, 4: 29-33. / Shaplygin L.V., Segedin R.E., Raigorodskiy Y.M. et al. Combination therapy of chronic cystitis in postmenopausal women with AMUS-01-INTRAMAG for rectal massage. *Urologiya*, 2010, 4: 29-33.
- Eisenhardt S, Fleckenstein J. Traditional Chinese medicine valuably augments therapeutic options in the treatment of climacteric syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
- Zhu X, Liew Y, Liu ZL. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Mar 15, 3: CD009023. doi: 10.1002/14651858.CD009023.pub2.
- Лаврентьева И.В., Сулимов А.В., Обоскалова Т.А. Опыт применения препарата эстровэл у девочек с первичной олигоменореей и сопутствующей неврологической патологией. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2008, 6: 50-54. / Lavrenteva I.V., Sulimov A.V., Oboskalova T.A. Experience with Estrovel in girls with primary oligomenorrhea and concomitant neurological disorders. *Reproduktivnoe Zdravie Detei i Podrostkov*, 2008, 6: 50-54.
- Долгов Г.В., Абашин В.Г. Клинико-патогенетическое обоснование лечения пациенток с предменструальным синдромом БАД эстровэл. *Terra Medica*, 2009, 1: 34-40. / Dolgov G.V., Abashin V.G. Clinico-pathogenetic substantiation for Estrovel in the treatment of patients with premenstrual syndrome. *Terra Medica*, 2009, 1: 34-40.
- Усольцева Е.Н., Ломидзе Л.Т. Эффективность фитоэстрогена «эстровэл» при ранневременных менопаузальных расстройствах с точки зрения качества жизни пациенток. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*, 2009, 2(3): 158-159. / Usoltseva E.N., Lomidze L.T. The efficacy of the phytoestrogen Estrovel for early menopausal disorders in terms of the quality of life of patients. *Bulletin of the Northern State Medical University*, 2009, 2(3): 158-159.
- Хамадьянов У.Р., Саубанова Т.В., Хамадьянова С.У. Опыт применения растительного препарата «эстровэл» в лечении климактерического синдрома и сопутствующих эстроген-зависимых заболеваний у женщин в перименопаузе. *Практическая медицина*, 2009, 2(34): 103-105. / Khamadyanov U.R., Saubanova T.V., Khamadyanova S.U. Experience with herbal medicine Estrovel in the treatment of climacteric syndrome and concomitant estrogen-dependent diseases in perimenopausal women. *Prakticheskaya Meditsina*, 2009, 2(34): 103-105.
- Хамадьянов У.Р., Саубанова Т.В., Хамадьянова С.У. Оценка эффективности эстровэла в лечении климактерического синдрома и сопутствующих эстроген-зависимых заболеваний у женщин в перименопаузе. *Акушерство и гинекология*, 2009, 4: 59-61. / Khamadyanov U.R., Saubanova T.V., Khamadyanova S.U. Evaluating the effectiveness of Estrovel in the treatment of climacteric syndrome and concomitant estrogen-dependent diseases in perimenopausal women. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2009, 4: 59-61.

ВИТАМИНЫ И МИНЕРАЛЫ

КАК ФАКТОР ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ДЕФЕКТОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Недостаточная обеспеченность микронутриентами беременных женщин приводит к развитию целого ряда врожденных пороков развития плода. Потребление витаминов и минеральных веществ у беременных женщин в РФ не достигает рекомендуемых норм. Высокая частота обнаружения у беременных женщин полигиповитаминозных состояний (сочетанного недостатка одновременно нескольких витаминов), существование функциональных межвитаминных взаимодействий в организме, особенности физиологического действия витаминов являются основанием для приема витаминно-минеральных комплексов (ВМК), особенно в условиях недостаточного производства обогащенных витаминами пищевых продуктов массового потребления. Одновременное поступление витаминов более эффективно по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них. Доказано, что использование ВМК более эффективно по сравнению с применением фолиевой кислоты и железа. Прием ВМК, содержащих набор витаминов и микроэлементов, дефицит которых выявляется наиболее часто, в дозах, покрывающих потребность беременных женщин, улучшает обеспеченность витаминами и минеральными веществами женщин, снижает риск врожденных дефектов развития и предопределяет здоровье в долгосрочной перспективе у детей.

Ключевые слова: беременность, витаминно-минеральный комплекс, врожденные пороки развития, дефицит витаминов, фолиевая кислота.

V.M. KODENTSOVA, D.Biol., Professor. Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow
RATIONALE AND BENEFITS OF MULTIVITAMINS SUPPLEMENTATION FOR PREGNANT WOMEN

Insufficient supply of pregnant women with micronutrients leads to the development of a number of congenital malformations of the fetus. The consumption of vitamins and minerals in pregnant women in the Russian Federation does not reach recommended norms. The high incidence of combined deficiency of vitamins among pregnant women, the existence of vitamin functional interactions, are the basis for the multivitamins intake especially in low production of vitamin-enriched food of mass consumption. The simultaneous intake of vitamins is more effective than separate or isolated destination of each of them. Evidence exist that the multivitamins are more efficient than using folic acid and iron. Multivitamins supplementation during pregnancy improves the supply of vitamins and minerals of women, reduces the risk of birth defects and determines the long-term health of children. The main requirements for the multivitamins for pregnant are full composition of vitamins and minerals, the lack of which is detected most frequently in doses covering the increased needs of women.

Keywords: multivitamin-mineral supplements, pregnancy, micronutrients deficiency, congenital malformations.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ НОРМЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Организм матери во время беременности является единственным источником для плода пищевых веществ, т. ч. витаминов. Потребность человека в витаминах и минеральных веществах (физиологическая потребность) – объективная величина, которая сложилась в ходе эволюции. На основании научных данных по изучению физиологической потребности установлена рекомендуемая норма их потребления (РНП) (табл. 1).

Потребности организма женщины в период беременности в микронутриентах закономерно возрастают от I к III триместру. Поскольку женщина должна обеспечить витаминами не только себя, но и организм ребенка, РНП витаминов для женщин во второй половине беременности повышается на 10–50%, РНП некоторых минеральных веществ – в 1,5–1,8 раза (табл. 1).

ПОТРЕБЛЕНИЕ С ПИЩЕЙ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ БЕРЕМЕННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

Анализ фактического питания беременных женщин показал, что потребление витаминов А, С, В₁ и В₂ и

большинства минеральных веществ не достигает РНП. Рацион современной женщины, максимально разнообразно составленный из натуральных продуктов, вполне адекватный энерготратам или даже избыточный по калорийности, оказывается не в состоянии обеспечить организм необходимым количеством витаминов и минеральных веществ, тем более во время беременности. Связано это с уменьшением энерготрат почти в два раза по сравнению с предыдущими поколениями. Даже идеальный рацион взрослых, рассчитанный на 2 500 ккал в день, дефицитен по большинству витаминов и минеральных веществ примерно на 20% [4]. Причиной неадекватной обеспеченности витаминами и минеральными веществами являются также несбалансированные рационы питания и сниженная пищевая ценность вследствие использования интенсивных технологий производства. Неудовлетворительная обеспеченность витаминами обусловлена потреблением рафинированных высококалорийных, но бедных витаминами пищевых продуктов (белый хлеб, макаронные, кондитерские изделия, сахар), а также нерациональным питанием (некоторые национальные особенности, религиозные запреты, вегетарианство, редуцированные диеты, однообразие в выборе пищевых продуктов и др.).

Таблица 1. Рекомендуемые нормы потребления витаминов и минеральных веществ для беременных женщин и верхний безопасный уровень потребления микронутриентов (МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М., 2008)

Микронутриент	Суточная потребность женщин. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [1]			Верхний допустимый (приемлемый) уровень суточного потребления	
	детородного возраста и беременные (1-я половина беременности)	беременные (2-я половина беременности)		В составе БАД к пище и специализированных продуктов [2]	Европейское агентство по безопасности продуктов питания [3]
Витамины					
С, мг	90	100	(+11%)	2 000 мг/сут	-
В ₁ , мг	1,5	1,7	(+13%)	5 мг/сут-	-
В ₂ , мг	1,8	2,0	(+11%)	6 мг/сут-	-
В ₆ , мг	2,0	2,3	(+15%)	6 мг/сут	25 мг/сут
Ниацин, мг	20	22	(+10%)	60 мг/сут	900 (в форме никотиамида)
В ₁₂ , мкг	3,0	3,5	(+17%)	9 мкг/сут	-
Фолат, мкг	400*	600*	(+50%)	600 мкг/сут	800 мкг/сут
Пантотеновая кислота, мг	5,0	6,0	(+20%)	15 мг/сут-	-
Биотин, мкг	50	50	(+0%)	150 мкг/сут-	-
А, мкг РЭ	900	1000	(+11%)	3000 мкг рет. экв./сут	900 (3 000 МЕ)
Бета-каротин, мг	5,0	5,0	(+0%)	10 мг	10
Е, мг ТЭ	15	17	(+13%)	150 мг ток. экв./сут	300 (200 МЕ)
D, мкг	10	12,5	(+25%)	15 мкг/сут	50 (2 000 МЕ)
К, мкг	120	120	(+0%)	360 мкг/сут-	-
Минеральные вещества					
Кальций, мг	1 000	1 300	(+30%)	2 500 мг/сут	2 500 мг/сут
Фосфор, мг	800	1 000	(+25%)	1 600 мг/сут	-
Магний, мг	400	450	(+13%)	800 мг/сут-	-
Калий, мг	2 500	2 500	(+0%)	3 500 мг/сут	-
Железо, мг	18	33	(+83%)	40 мг/сут	-
Цинк, мг	12	15	(+25%)	25 мг/сут	25 мг/сут
Йод, мкг	150	220	(+47%)	300 мкг/сут	600 мкг/сут
Медь, мг	1,0	1,1	(+10%)	3 мг/сут	5 мг/сут
Марганец, мг	2,0	2,2	(+10%)	5 мг/сут	-
Селен, мкг	55	65	(+18%)	150 мкг/сут	250 мкг/сут
Хром, мкг	50	50	(+0%)	250 мкг/сут	-
Молибден, мкг	70	70	(+0%)	600 мкг/сут	600 мкг/сут
Фтор, мг	4,0	4,0	(+0%)	6 мг/сут	7 мг/сут

Примечание. В скобках указан процент увеличения относительно норм для женщин детородного возраста; * – повышенная доза фолиевой кислоты позволяет быстро ликвидировать существующий дефицит во время беременности.

В соответствии с рекомендациями оптимального питания в сутки рекомендуется потреблять 3–6 порций овощей, от 2 до 4 порций молока и молочных продуктов, 2–3 раза в день мясо и/или рыбу [5]. По данным Федеральной службы государственной статистики (2014), значительная часть женщин потребляет эти продукты в недостаточном количестве [6]. Сниженное потребление морской рыбы жирных сортов приводит к недостаточному поступлению витамина D, йода, эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (докозагексаеновой кислоты). К основным нарушениям полноты и сбалансированности питания населения нашей страны относятся превышение калорийности рациона над уровнем энергозатрат, что приводит к избыточной массе тела и ожирению среди взрослого (более 55%) населения; избыточное потребление жира – более 35% калорийности; избыточное потребление добавленного сахара и соли; недостаточное потребление большинства витаминов группы B, D, C, E, каротиноидов, минеральных веществ, в т. ч. в условиях природного йододефицита [7].

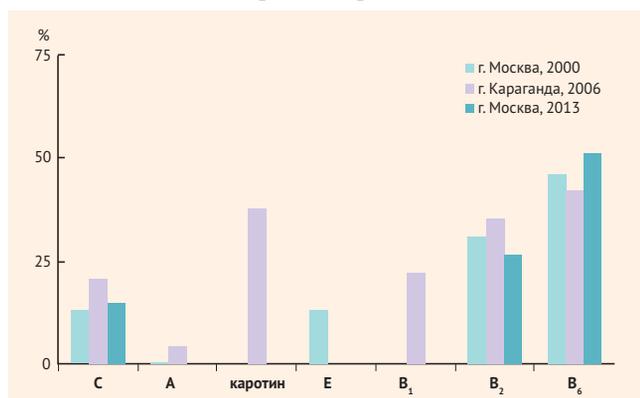
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНАМИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Дефицит витаминов, выявляемый по их содержанию в крови, имеет место у значительной части обследованных беременных женщин [8] вне зависимости от сезона года и места проживания [9, 10].

Дефицит витаминов группы B выявляется у 20–50% обследованных (рис. 1), в т. ч. витамина B₆ – у подавляющего большинства обследованных (до 90%), аскорбиновой кислоты – у 13–21%, витамина B₂, D и каротина – у 49–66% при относительно хорошей обеспеченности витаминами A и E (4,3–13%).

Всеми витаминами обеспечены лишь 8–10% женщин. У подавляющего большинства обследованных (70–80%) наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов, т. е. полигиповитаминозные состояния независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной деятельности.

Рисунок 1. Частота недостаточности (в %) витаминов у беременных женщин [8, 10, 11]



ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

После поступления витаминов с пищей большинство из них в организме подвергаются превращению в свои биологически активные формы (коферменты) под действием витамин-зависимых ферментов. Существует понятие «функционально связанные витамины группы B». Недостаточность витамина B₂ приводит к снижению активности витамин-B₂-зависимых ферментов, участвующих в превращении в организме витамина B₆ в его активные коферменты (пиридоксальные коферменты), в свою очередь, недостаток витамина B₆ приводит к нарушению синтеза никотинамидных коферментов – биологически активных форм ниацина. Фолиевая кислота (ФК) в организме превращается в свою коферментную форму – тетрагидрофолиевую кислоту с помощью соответствующих редуктаз, коферментами которых являются производные витамина PP. Это послужило основанием для введения понятия вторичного эндогенного, или сопутствующего, дефицита витаминов группы B. На практике это означает, что обязательным условием для устранения дефицита витамина B₆ является адекватная обеспеченность организма витамином B₂, а для ликвидации дефицита витамина PP необходимо достичь оптимальной обеспеченности организма витаминами B₂ и B₆ [12].

Коферментная форма ФК – 5-метил-тетрагидрофолиевая кислота и витамин B₁₂ участвуют в синтезе метионина. Необходимым условием осуществления витамином D своих функций является полноценное обеспечение организма всеми витаминами, необходимыми для образования гормонально активной формы витамина D и осуществления контролируемых ею многочисленных физиологических процессов, включая обмен кальция и остеогенез. Аскорбиновая кислота играет важную роль в образовании в печени транспортной формы витамина D – 25-гидроксивитамина D (25-OHD) и в почках – активных гормональных форм этого витамина: 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D) и 24,25-дигидроксивитамина D (24,25(OH)₂D). Коферментные формы витамина B₂ входят в состав активного центра флавопротеиновых монооксигеназ, осуществляющих гидроксилирование витамина D при его превращении в гормонально активную форму 1,25(OH)₂D [12]. Коферментная форма витамина B₆ – пиридоксальфосфат необходима для модификации структуры рецепторов (VDR) гормонально активной формы витамина D [12]. Витамин K участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков, в т. ч. кальцийсвязывающего белка, синтез которого на генетическом уровне индуцирует гормонально активная форма витамина D.

Улучшение обеспеченности одним витамином может способствовать эффективному превращению другого витамина в его активную форму. То есть при недостаточной обеспеченности организма другими витаминами прием витамина D не всегда может скорректировать

нарушения, причиной которых является недостаток активных форм витамина D. Таким образом, достаточное, т. е. соответствующее физиологической потребности, потребление витаминов и минеральных веществ является необходимым условием для поддержания костной системы беременной женщины, а также формирования скелета ребенка.

Поступая одновременно, витамины взаимно усиливают оказываемые ими физиологические эффекты. Синергичными, т. е. усиливающими действие друг друга, являются все витамины группы В. Совместное действие витаминов группы В приводит к эффекту, которого невозможно достичь применением каждого из них.

В связи с этим становится очевидным, что для эффективного использования того или иного витамина применять его надо в сочетании с полным набором всех необходимых для реализации его свойств других витаминов в дозах, соответствующих физиологической потребности организма.

ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ У ЖЕНЩИН ДО И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Один из основных факторов, приводящий к порокам развития и инвалидности ребенка, – это недостаток ФК в период планирования и во время беременности, особенно в I триместре. К наиболее часто встречающимся порокам развития центральной нервной системы (ЦНС) относится spina bifida: spina bifida occulta – относительно безопасные для жизни миелодисплазии и spina bifida aperta – тяжелые пороки развития ЦНС. В среднем, по данным ВОЗ, частота встречаемости дефектов нервной трубки плода в мире колеблется от 0,17 до 6,39 на 1 000 новорожденных. При этом реальные цифры распространенности ДНТ выше, т. к. беременность с грубым ДНТ эмбриона может прерываться самопроизвольно на ранних сроках [13].

В индустриально развитых странах в связи с внедрением мер профилактики и планирования беременности, а также с проведением интранатального серологического и ультразвукового скрининга частота случаев пороков развития ниже, чем в развивающихся странах. Например, в Японии показатель рождаемости детей с пороками развития нервной трубки составляет порядка 0,2, в США – от 0,8 до 1,4 случая [14], а в Африке и Азии – 2–6 на 1 000 новорожденных [15]. Распространенность пороков развития плода в России за последние десятилетия достигла 15% [16].

В 90% случаев выявляется открытая форма spina bifida – миеломенингоцеле [14], при которой спинной мозг и оболочки эктопированы за пределы позвоночного канала, формируя грыжевое выпячивание, наполненное спинномозговой жидкостью. Эти миелодисплазии часто сочетаются с гидроцефалией (74,13%), аномалией Киари, синрингомиелией и другими аномалиями ЦНС (57,71%), а также сопровождаются выраженным двигательным дефицитом и отсутствием контроля за тазовыми функциями [13].

Выживаемость при этой патологии в первый год, 10 и 20 лет составляет 71, 69 и 66% соответственно [17].

Подлинная частота встречаемости spina bifida occulta неизвестна, т. к. явные признаки дизрафизма отсутствуют. Считают, что она варьирует от 1 до 2,5 на 1 000 новорожденных [18]. В раннем возрасте скрытые дизрафии можно заподозрить при наличии кожных стигм дизэмбриогенеза (гипертрихоза, пигментных пятен, кожных втяжений, подкожных образований), которые располагаются по средней линии в пояснично-крестцовой области.

Spina bifida occulta может проявляться синдромом фиксированного спинного мозга (СФСМ), который представляет собой сочетание нарушений чувствительности, слабости в нижних конечностях, тазовых нарушений, трофических и других расстройств [19]. Зачастую дети, страдающие СФСМ на фоне spina bifida occulta, длительное время находятся под наблюдением ортопедов и урологов и не получают соответствующего нейрохирургического лечения, что может привести к формированию необратимого неврологического и ортопедического дефицита, а также к стойким тазовым расстройствам.

В *таблице 2* систематизирован далеко не полный перечень клинически доказанных возможных последствий дефицитов отдельных микронутриентов у беременных женщин. Как следует из этой таблицы, врожденные пороки плода могут быть следствием дефицита не только наиболее изученной в этом отношении ФК [20], но и других витаминов, а также минеральных веществ. Дефицит разных микронутриентов приводит к одинаковым последствиям [21–33].

Дефицит витаминов группы В и С способствует возникновению и развитию железодефицитной анемии, поскольку обеспеченность витаминами С и В₂ влияет на всасывание и транспорт железа, в синтезе гема участвуют ФК и витамин В₁₂, в созревании эритроцитов – витамин В₆. Недостаточность витамина В₆ является одной из причин раннего токсикоза, способствует задержке жидкости в организме.

Дефицит ФК при беременности является одной из самых известных и предотвратимых причин возникновения врожденных пороков, обусловленных дефектами нервной трубки (порок развития нервной системы эмбриона), других врожденных пороков – сердечно-сосудистой системы, мочевыводящих путей, конечностей и др., а также гипотрофии и недоношенности. Важно при этом понимать, что нервная трубка эмбриона формируется в самые ранние сроки беременности и полностью замыкается к 28-му дню внутриутробного развития. В связи с этим крайне актуально насыщение фолатами организма будущей матери еще до беременности. Показано, что эффективной дозой для быстрого накопления фолатов в организме является доза 800 мкг/сут. В этом случае целевой уровень фолатов в эритроцитах достигается за 4 недели [34]. Для обеспечения нормального течения беременности важны и другие витамины. Так, показано, что недостаток витамина Е в ранние сроки беременности приводит к последствиям, аналогичным для недостатка ФК, а также увеличивает риск преэклампсии [35].

Таблица 2. Некоторые возможные последствия пищевых дефицитов отдельных микронутриентов у беременных женщин

Дефицит	Последствия
ФК, В ₁ , В ₆ , Е, А, I, Zn	Врожденные пороки плода (дефект развития нервной трубки)
В ₂ , PP	Риск порока сердца у новорожденного
В ₂ , В ₆	Риск дефекта конечностей
ФК, I, Zn	Гипотрофия плода
ФК, В ₁ , D	Недоношенность, преждевременные роды
В ₆ , В ₁₂ , ФК, Е, I	Угроза выкидыша
В ₂ , В ₆ , В ₁₂ , ФК, Fe, Co	Анемия
В ₁ , В ₆ , С, Е	Риск развития гестоза
С, D, В ₁₂	Развитие гестационного сахарного диабета
D	Нарушение формирования скелета ребенка, гестационный диабет, недоношенность
D, E	Риск преэклампсии
С, E	Эклампсия
В ₆	Ранний токсикоз, отеки беременных
D, Ca	Рахит у ребенка
A, D	Повышенная восприимчивость к инфекциям
В ₁	Острая сердечная недостаточность у новорожденных
В ₁₂	Повышение массы тела новорожденных
I	Мертворождение, повышение перинатальной и детской смертности, неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие), микседематозный кретинизм (умственная отсталость, низкорослость, гипотиреоз), психомоторные нарушения

Поступление адекватных количеств ФК и других витаминов группы В представляется очень важным в течение всего срока гестации, поскольку дефицит ФК, витаминов В₁₂ и В₆ влечет за собой накопление гомоцистеина в крови, обладающего не только цито-, но и нейротоксическим действием, а также увеличивающего у беременных угрозу выкидыша.

Эпидемиологические исследования по принципу *случай – контроль* показывают корреляцию между дефицитом витамина D и неблагоприятным исходом беременности вследствие не только ограничения роста плода, но и развития преэклампсии и бактериального вагиноза [29]. Достаточное поступление витамина D во время беременности имеет принципиальное значение для развития скелета плода, формирования зубной эмали, а также общего роста и развития плода. Дефицит витамина D воздействует на иммунную функцию не только матери, но и новорожденного, а также младенца в течение первого года жизни.

Дефицит витаминов в преконцептуальный период, и тем более во время беременности, наносит ущерб здоровью матери и ребенка, повышает риск развития перинатальной патологии, увеличивает детскую смертность, является одной из причин недоношенности, врожденных уродств, нарушений физического и умственного развития детей.

ПУТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МИКРОНУТРИЕНТОВ

Коррекция витаминного состава рациона путем подбора и дополнительного введения в него традиционных продуктов-витаминоносителей неизбежно приводит к увеличению потребления не только дефицитных пищевых веществ, но и энергии, что недопустимо, т. к. влечет за собой избыточное увеличение массы тела.

Восполнить недостаточное поступление витаминов с пищей можно путем включения в рацион обогащенных этими незаменимыми пищевыми веществами (витаминизированными) пищевых продуктов, т. е. пищевых продуктов массового потребления (молоко, хлеб и хлебобулочные изделия, в процессе производства которых в них добавляются витамины или их смеси) [36]. Согласно принятым в РФ нормативам 1 порция обогащенного пищевого продукта содержит от 15 до 50% от РНП витаминов и/или минеральных веществ.

В условиях недостаточного (обогащение осуществляется отдельными изготовителями по собственной инициативе) производства обогащенных витаминами пищевых продуктов массового потребления для улучшения микронутриентного статуса целесообразно использовать витаминно-минеральные комплексы (ВМК), или – в англоязычной литературе – *multivitamin supplement, multivitamin-mineral supplement* либо *multiple-micronutrient supplementation*.

Между дозой витамина и сроком достоверного повышения его уровня в крови существует обратная зависимость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности, и наоборот: чем более высокая доза, тем более короткий срок необходим для оптимизации витаминной обеспеченности [37–39]. Дозы, составляющие 30–50% от РНП, не могут ликвидировать существующий дефицит в короткие сроки, а пригодны лишь для поддержания обеспеченности на том же уровне, т. е. для предотвращения ухудшения витаминной обеспеченности [38, 39].

В *таблице 1* представлен верхний допустимый безопасный уровень содержания витаминов в ВМК, зарегистрированных в качестве лекарственных средств. Такие ВМК предназначены для быстрой ликвидации недостаточности витаминов. Примером ВМК, зарегистрированного в качестве лекарственного средства, является Элевит Пронаталь, в состав которого входят витамины А, D₃, С, Е, В, В₂, В₆, В₁₂, PP, ФК, кальций пантотенат, а также минеральные вещества и микроэлементы: кальций, магний, фосфор, железо, цинк, медь, марганец. Содержание большинства витаминов и минеральных веществ в этом ВМК достаточно близко к рекомендуемому



Глазки
от мамы

Щечки
от мамы



ЭЛЕВИТ®
П Р О Н А Т А Л Ь

Губки
от бабушки

А для здорового
развития
понадобится Элевит

- Более быстрое достижение защитного уровня фолатов в эритроцитах в отличие от препаратов, содержащих 400 мкг фолатов¹
- На 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки плода²
- Единственный комплекс с клинически доказанной эффективностью для снижения риска развития многих ВПР²

Краткая информация по медицинскому применению препарата ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ. Фармакологическое действие. Поливитамин с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. **Показания к применению.** Профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет один месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Побочное действие.** Возможны расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, гиперкальциурия, головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, гипервитаминоз витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта врача. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности – 2 года.

1. Основываясь на исследованиях S. Bramswing, R. Prinz-Langenohl, Y. Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H. K. Berthold, K. Pietrzik (University of Bonn, Germany). «Supplementation with a multivitamin containing 800 mg of folic acid...». Published by Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2009, № 79(2), можно понимать под «действием» наиболее быстрое достижение оптимальной концентрации фолатов в эритроцитах – 906 нмоль/л.
2. Эндриу Цейцель. Первичная профилактика дефектов развития нервной трубки и других важных врожденных пороков развития плода // Педиатрические препараты. 2000, Т. 2/6, стр. 437–449.

Информация для медицинских работников. Реклама. LRU.MKT.CC.03.2016.1202

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

Рисунок 2. Риски возникновения пороков развития



суточному потреблению для беременных, за исключением ФК, железа, пантотеновой кислоты и биотина. В отличие от других ВМК, Элевит – единственный прошедший многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого была доказана его выраженная профилактическая эффективность в отношении многих пороков развития.

Наблюдение проводили в течение 6 лет с участием 4 753 беременных женщин под руководством профессора Эндрю И. Цейцеля (Венгрия), одного из основоположников системы первичной профилактики пороков развития и основателя Международной системы мониторинга и регистра врожденных пороков развития.

В ходе исследования участницы были разделены на две группы. Одна группа принимала Элевит Пронаталь в период планирования и в I триместре беременности, вторая, контрольная, группа принимала плацебо.

Клинические испытания показали, что ВМК на 92% снижает риск развития дефектов нервной трубки, на 81% – риск развития пороков конечностей, на 79% – риск развития пороков мочеполовой системы и на 58% – риск развития пороков сердца (рис. 2) [40, 41].

Кроме того, был получен и дополнительный положительный результат: женщины, получавшие Элевит Пронаталь, значительно реже жаловались на тошноту и рвоту во время беременности.

Впоследствии комплекс прошел многократную клиническую апробацию, в т. ч. в нашей стране [42].

Опасаться передозировки витаминов вследствие приема ВМК не следует. Водорастворимые витамины группы В и витамин С в организме человека в значительных количествах не депонируются, а их избыток выводится с мочой. Существует лишь 2 витамина – А и D, прием которых в количествах, в сотни и даже тысячи раз превышающих РНП, в течение длительного времени может вызвать гипervитаминоз. Допустимая доза витамина А для беременных – 6 600 МЕ/сут (2 мг/сут) [10]. Тератогенное действие витамина А проявляется в дозах от 2 4000 до 30 000 МЕ/сут.

Учитывая повышенную потребность в витаминах и высокую распространенность сочетанной недостаточности витаминов группы В и витамина D у беременных женщин, в предназначенных для женщин в этом физиологическом состоянии ВМК дозы этих микронутриентов должны быть не менее 100% от РНП.

ПОЛЬЗА И ПРЕИМУЩЕСТВО ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ВМК В ПРЕКОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Продолжают накапливаться сведения о клинически доказанной пользе устранения дефицита отдельных витаминов [43, 44] и минеральных веществ [45] у беременных женщин. В ходе сравнения эффективности использования при беременности ВМК и витаминных комплексов получены убедительные доказательства преимущества сочетанного включения витаминов и минеральных веществ по сравнению с ФК и железом.

Среди женщин, постоянно принимавших поливитамины, дефицит витаминов А, С, Е не обнаруживался, а недостаточность витаминов В2 и В6 встречалась в 2–4 раза реже [31]. По данным регионального регистра врожденных пороков у детей в Московской области, после введения обязательного назначения беременным по 0,8 мг ФК за период с 2000 по 2005 г. доля ФК-зависимых врожденных пороков развития – ДНТ (анэнцефалия, спинномозговые грыжи) – снизилась с 6,44 в 2000 г. до 1,91 на 10 тыс. рождений [46].

Прием беременными женщинами 18–35 лет ВМК в течение 20 недель привел к достоверно большему увеличению в сыворотке крови матерей и новорожденных уровня кальция, магния и глутатиона по сравнению с показателями женщин и их детей, не принимавших поливитамины [47]. Восполнение дефицита микронутриентов у беременных женщин не увеличивает массу тела плода, а снижает риск рождения недоношенных и маловесных детей. Вес и окружность головы при рождении была больше у детей, чьи матери в течение 5 месяцев во время беременности получали содержащие кальций, железо и цинк ВМК, по сравнению с младенцами, чьи матери не получали поливитаминные добавки [48].

В таблице 3 суммированы результаты применения поливитаминов и ВМК.

Преимущества использования ВМК доказаны на основании анализа данных 17 исследований, включающих 137 791 женщину, в 15 из которых группу сравнения составили женщины, принимавшие железо и ФК [50, 51]. Прием ВМК приводил

Таблица 3. Некоторые данные об эффектах при использовании ВМК в питании беременных женщин

Дополнительный прием физиологических доз витаминов	Эффект
Комплекс витаминов	<ul style="list-style-type: none"> Снижение риска рождения ребенка с низкой массой тела и анемией, преждевременных родов, мертворожденных [23, 49–51]
ВМК	<ul style="list-style-type: none"> Снижение риска врожденных пороков развития ребенка [49] Снижение риска диафрагмальной грыжи Уменьшение риска преждевременных родов и рождения недоношенных детей [52] Предотвращение повреждения ДНК в лимфоцитах женщин [53] Уменьшение риска преэклампсии [45, 54] Уменьшение пороков сердца у ребенка [55]

к значительному снижению числа новорожденных с низким весом при рождении, снижению мертворождения или рождения детей с низким гестационным возрастом. Применение ВМК, содержащих ФК, значительно более эффективно для предотвращения ДНТ по сравнению с более высокими дозами ФК [56]. Прекоцептуальный прием ВМК снижает в более выраженной мере не только частоту ДНТ, но и частоту других негенетических врожденных аномалий по сравнению с приемом комплекса микроэлементов [57]. Сделан вывод о необходимости применения в ходе беременности вместо ФК и железа ВМК, содержащих эти микронутриенты.

Уже не вызывает сомнений, что дефицит микронутриентов во время беременности отражается не только на течении беременности и родов, но и обуславливает отдаленные последствия для ребенка в виде повышенного риска хронических заболеваний как в детском, подростковом возрасте, так и в последующие периоды жизни. Исследования последних лет свидетельствуют о благоприятном влиянии приема ВМК беременными женщинами с дефицитом микронутриентов на рост и дальнейшее развитие их потомства. В популяционных исследованиях проспективной когорты гипергомоцистеинемия у матери во время беременности (биомаркер дефицита ФК) была связана с повышенным риском ожирения и сахарного диабета 2-го типа у матерей и их потомства [58].

Исследования, проведенные в Финляндии, выявили прямую положительную корреляцию между уровнем гемоглобина у матери во время беременности и достижениями в

образовании их детей в 31 год [59]. Низкие уровни в крови матери 25-OHD в конце беременности были связаны с отставанием развития речи у детей в возрасте шесть месяцев. Интеллектуальное развитие, в т. ч. рабочая память, тормозящий контроль и мелкая моторика у детей в возрасте 7–9 лет положительно ассоциировались с дополнительным приемом матери во время беременности железа и ФК [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика витаминной недостаточности у беременных и кормящих женщин направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей. Поскольку, как правило, у женщин детородного возраста и беременных женщин встречается дефицит не какого-то одного витамина, а полигиповитаминозные состояния, при которых организм испытывает недостаток одновременно нескольких витаминов, целесообразен прием не отдельных витаминов, а их комплексов. Сочетание микронутриентов в составе ВМК вполне естественно не только потому, что в пищевых продуктах и обычном рационе питания витамины присутствуют одновременно, но и вследствие существования межвитаминных функциональных связей витаминов в организме. Одновременное поступление витаминов более физиологично, их сочетание более эффективно по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них [34, 50, 51, 55].

ЛИТЕРАТУРА

1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08.
2. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС./ Unified sanitary epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary and epidemiological surveillance (control) of the EurAsEC Customs Union.
3. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Committee on Food Scientific Panel of Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority, February 2006. <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>. ISBN: 92-9199-014-0.
4. Mareschi JP, Cousin F, de la Villeon B, Brubacher GB. Caloric value of food and coverage of the recommended nutritional intake of vitamins in the adult human. Principle foods containing vitamins. *Ann Nutr Metab*, 1984, 28(1): 11-25.
5. Батурин А.К., Погожева А.В., Сазонова О.В. Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинских вузов и врачей Центров здоровья. Методическое пособие: Минздравсоцразвития РФ, ГОУ ВПО «СамГМУ». М.: ИПК Право, 2011. 80 с. / Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sazonova O.V. Fundamentals of healthy nutrition: educational program for medical students and doctors at health centers. Methodical guide: The Ministry of Health and Social Development of Russia, Samara State Medical University. М.: ИПК Право, 2011: 80 p.
6. Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения Федеральная служба государственной статистики 2014. [доступ 18.03.16]. Адрес: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf. / Laikam K.E. State system for nutritional status monitoring in 2014 The Federal State Statistics Service. [Accessed 18.03.16]. Address: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf.
7. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.06.2013 №31 «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения» [доступ 25.04.16] Адрес: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152028/. / Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 14.06.2013 №31 «On preventive efforts against diseases caused by micronutrient deficiencies, development of functional and special purpose food production» [accessed 25.04.16] Address: www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152028/.
8. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., Коденцова В.М., Сафронова А.И., Коростелева М.М. и др. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин. Вопросы питания, 2015, 84(3): 48-54. / Vrzhesinskaya O.A., Pereverzev O.G., Gmshinskaya M.V., Kodentsova V.M., Safronova A.I., Korostelyova M.M. et al. Sufficiency with water-soluble vitamins and state of bone in pregnant women. *Voprosy Pitaniya*, 2015, 84(3): 48-54.
9. Вржесинская О.А., Ильясова Н.А., Исаева В.А., Таранова А.Г., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А. и др. Сезонные различия в обеспеченности витаминами беременных женщин (г. Мценск). *Вопросы питания*, 1999, 68(5/6): 19-22. / Vrzhesinskaya O.A., Ilyasova N.A., Isaeva V.A., Taranova A.G., Beketova N.A., Kharitonchik L.A. et al. Seasonal differences in vitamin sufficiency in pregnant women (city of Mtsensk). *Voprosy Pitaniya*, 1999, 68(5/6): 19-22.
10. Вржесинская О.А., Гмошинская М.В., Переверзева О.Г., Коденцова В.М., Тоболева М.А., Фандеева Т.А. Оценка обеспеченности витаминами беременных женщин неинвазивными методами. Фарматека. *Репродуктивное здоровье*, 2015, 3(296): 48-50. / Vrzhesinskaya O.A., Gmshinskaya M.V., Pereverzeva O.G., Kodentsova V.M., Tobileva M.A., Fandeeva T.A. Evaluation of vitamin sufficiency in pregnant women using non-invasive methods. *Pharmateka. Reproductivnoye Zdorovye*, 3, 296: 48-50.
11. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных. *Гинекология*, 2002, 4(1): 7-12. / Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins in the diet of pregnant women. *Ginekologiya*, 2002, 4(1): 7-12.
12. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*, 2012, 2: 33-38. / Spirichev V.B., Gromova O.A. Vitamin D and its synergist. *Zemskiy Vrach*, 2012, 2: 33-38.
13. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr. Neurosurg*, 2001, 34: 114-120.
14. Aqrabawi HE. Incidence of neural tube defect among neonates at King Hussein Medical Center Jordan. *East Mediterr Health J*, 2005, 11(4): 819-823.
15. Rabiou TB, Adeleye AO: Prevention of myelomeningocele: African perspectives. *Childs NervSyst*, 2013, 29: 1533-1540.
16. Войцехович Б.А., Тесленко Л.Г. К вопросу о распространенности врожденных пороков разви-

- тия. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины, 2000, 4: 7-11. / Voitsekhovitch B.A., Testenko L.G. On the question of the prevalence of congenital malformations. *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*, 2000, 4: 7-11.
17. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*, 2010, 375: 649-56.
 18. Alter M. Anencephalus, hydrocephalus, and spina bifida. *Epidemiology with special reference to a survey in Charleston. Arch Neurol*, 1962, 7: 411-422.
 19. Хачатрян В.А., Сысоев К.В. Об актуальных проблемах патогенеза, диагностики и лечения синдрома фиксированного спинного мозга (аналитический обзор). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*, 2014, 3: 76-87. / Khachatryan V.A., Sysoev K.V. Current problems of pathogenesis, diagnosis and treatment of the tethered cord syndrome (analytical review). *Neurokhirurgiya i Nevrologiya Detskogo Vozrasta*, 2014, 3: 76-87.
 20. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А. Роль витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой для профилактики врожденных пороков сердца и дефектов нервной трубки. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*, 2015, 36(4): 3-15. / Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Y., Kerimkulova N.V., Limanova O.A. The role of vitamin and mineral supplements with folic acid for the prevention of congenital heart defects and neural tube defects. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2015, 36(4): 3-15.
 21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К., Лисицына Е.Ю. Системный анализ взаимосвязи дефицитов витаминов и врожденных пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2012, 11(3): 54-64. / Gromova O.A., Torshin I.Y., Tetraushvili N.K., Lisitsyna E.Y. A systematic analysis of the relationship of vitamin deficiency and congenital malformations. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2012, 11(3): 54-64.
 22. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных и кормящих женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2013, 12(3): 38-50. / Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins in the diet of pregnant and lactating women. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*, 2013, 12(3): 38-50.
 23. Тоточиа Н.Э., Бекетова Н.А., Коновалова Л.С., Переверзева О.Г., Мурашко А.В., Конь И.Я. Влияние витаминной обеспеченности на течение беременности. *Вопросы детской диетологии*, 2011, 9(3): 43-46. / Totochia N.E., Beketova N.A., Konovalova L.S., Pereverzeva O.G., Murashko A.V., Kon' I.Y. The effect of vitamin supplementation on the course of pregnancy. *Voprosy Detskoy Dietologii*, 2011, 9(3): 43-46.
 24. Тоточиа Н.Э., Конь И.Я., Мурашко А.В. Проблема профилактики преэклампсии (гестоза) и гипотрофии плода: перспективы применения микронутриентов. *Вопросы детской диетологии*, 2008, 6(3): 73-76. / Totochia N.E., Kon' I.Y., Murashko A.V. The problem of prevention of preeclampsia (gestosis) and fetal malnutrition: prospects for the use of micronutrients. *Voprosy Detskoy Dietologii*, 2008, 6(3): 73-76.
 25. Арора Чандер П. Роль витамина d в модуляции гестационного сахарного диабета. *Biopolymers And Cell*, 2011, 27(2): 85-92. / Arora Chander P. Role of vitamin D in modulating gestational diabetes. *Biopolymers and Cell*, 2011, 27(2): 85-92.
 26. Alzaim M, Wood RJ. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev*, 2013, 71(3): 158-167.
 27. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL. Association between serum 25-hydroxyvitamin gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2012, 29(7): E25-e32.
 28. Zhang C, Williams MA, Frederick IO, King IB, Sorensen TK, Kestin MM et al. Vitamin C and the risk of gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Reprod Med*, 2004, 49(4): 257-266.
 29. Wagner CL, Taylor SN, Johnson DD, Hollis BW. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Womens Health (Lond Engl)*, 2012, 8(3): 323-340.
 30. Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(5): 465-469.
 31. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2015, 3: 73-96. / Kodentsova V.M., Gmoshinskaya M.V., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin and mineral supplements for pregnant and lactating women: substantiation of composition and dose. *Reproduktivnoe Zdravie Detey i Podrostkov*, 2015, 3: 73-96.
 32. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in Pregnancy in Low- and Middle-Income Countries. *Nutrients*, 2015, 7(3): 1744-1768. doi: 10.3390/nu7031744
 33. Raederstorff D, Wyss A, Calder PC, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin E function and requirements in relation to PUFA. *Br J Nutr*, 2015, 114(8): 1113--1122.
 34. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ*, 1993, 19, 306(6893): 1645-1648.
 35. Traber MG. Vitamin E Inadequacy in Humans: Causes and Consequences. *Adv Nutr*, 2014, 5(5): 503-514. doi: 10.3945/an.114.006254.
 36. Коденцова В.М. Витамины. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 408 с. / Kodentsova V.M. Vitamins. M.: Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo OOO, 2015. 408 p.
 37. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза – эффект. *Вопросы питания*, 2006, 75(1): 30-39. / Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin and mineral supplements: the dose – effect ratio. *Voprosy Pitaniya*, 2006, 75(1): 30-39.
 38. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов. *Традиционная медицина*, 2011, 5: 351-357. / Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Science-based approaches to the selection and dosage of vitamin and mineral complexes. *Traditsionnaya Meditsina*, 2011, 5: 351-357.
 39. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Типы витаминно-минеральных комплексов, способы их приема и эффективность. *Микроэлементы в медицине*, 2006, 7(3): 1-15. / Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Types of vitamin and mineral complexes, administration and effectiveness. *Mikroelementy v Meditsine*, 2006, 7(3): 1-15.
 40. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian cohort-control trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2004, 70(11): 853-61.
 41. Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs*, 2000 Nov-Dec, 2(6): 437-49.
 42. Мозговая Е.В., Прокоренко В.М., Опарина Т.И., Новикова Т.Д. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности. *РМЖ Мать и дитя. Акушерство и гинекология*, 2011, 19(1): 34-9. / Mozgovaya E.V., Prokopenko V.M., Oparina T.I., Novikova T.D. Evaluation of the clinical efficacy of vitamin and mineral complex Elevit Pronatal for the prevention of iron deficiency anemia and preeclampsia during pregnancy. *RMZ Mat' i Ditya. Akusherstvo i Ginekologiya*, 2011, 19(1): 34-9.
 43. Lee BE, Hong YC, Lee KH, Kim YJ, Kim WK, Chang NS et al. Influence of maternal serum levels of vitamins C and E during the second trimester on birth weight and length. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58(10): 1365-1371.
 44. Wang YZ, Ren WH, Liao WQ, Zhang GY. Concentrations of antioxidant vitamins in maternal and cord serum and their effect on birth outcomes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2009, 55(1): 1-8.
 45. Catov JM, Nohr EA, Bodnar LM, Knudsen VK, Olsen SF, Olsen J. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(11): 1304-1311.
 46. Шеманаева Т.В., Воеводин С.М. Роль фолиевой кислоты в профилактике заболеваний нервной системы у плода. *Российский вестник акушер-гинеколога*, 2015, 5: 25-31. Doi: 10.17116/rosakush201515425-31. / Shemanaeva T.V., Voevodin S.M. The role of folic acid in the prevention of the nervous system diseases of the fetus. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*, 2015, 5: 25-31. Doi: 10; 17116-5-8.
 47. Donahue SMA, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Jouni ZE, Gillman MW, Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(4): 780-788.
 48. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Ahmad E. Multivitamin Versus Multivitamin-mineral Supplementation and Pregnancy Outcomes: A Single-blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*, 2014, 5(4): 439-446.
 49. Allen LH, Pearson JM, Olney DK. Provision of multiple rather than two or fewer micronutrients more effectively improves growth and other outcomes in micronutrient-deficient children and adults. *J Nutr*, 2009, 139(5): 1022-1030.
 50. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1(11): CD004905.
 51. Zerfu TA, Ayele HT. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. *Nutr J*, 2013, 12: 20.
 52. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(3): 906-912.
 53. Park E, Wagenbichler P, Elmadafa I. Effects of multivitamin/mineral supplementation, at nutritional doses, on plasma antioxidant status and DNA damage estimated by sister chromatid exchanges in lymphocytes in pregnant women. *Int J Vitam Nutr Res.*, 1999, 69(6): 396-402.
 54. Rimiris D, Purwosunu Y, Wibowo N, Farina A, Sekizawa A. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *Hypertens Pregnancy*, 2006, 25: 241-53.
 55. Botto L. Do multivitamin supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Images. Paediatr Cardiol*, 2000, 2(4): 19-27.
 56. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidy F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab*, 2011, 58(4): 263-71. doi: 10.1159/000350776.
 57. Czeizel AE, Puhó E. Maternal use of nutritional supplements during the first month of pregnancy and decreased risk of Down's syndrome: case-control study. *Nutrition*, 2005, 21(6): 698-704.
 58. Kim MW, Ahn KH, Ryu KJ, Hong SC, Lee JS, Nava-Ocampo AA et al. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One*, 2014, 9: e97273.
 59. Fararouei M, Robertson C, Whittaker J, Sovio U, Ruokonen A, Pouta A et al. Maternal Hb during pregnancy and offspring's educational achievement: A prospective cohort study over 30 years. *Br. J. Nutr.*, 2010, 104: 1363-1368.



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

А.Ю. БАБЕНКО, д.м.н., В.А. ЗЫКОВ, Е.Н. ГРИНЕВА, д.м.н., профессор
Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Институт эндокринологии,
Санкт-Петербург

ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ И НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСЕНАТИДА

У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА, ПЕРЕНОСЯЩИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Известно, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) значительно повышает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и смертность от него. Для уменьшения этих рисков важное значение имеет не только снижение уровня глюкозы, но и редукция variability гликемии (ВГ) и риска гипогликемий. Это требует вовлечения в коррекцию гликемии при ИМ таких новых препаратов, которые смогли бы обеспечить и решение этих проблем, и дополнительную кардиопротекцию. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, в частности эксенатид, могут стать возможными кандидатами. Целью настоящего исследования была оценка гликемических (на средний уровень гликемии, variability гликемии, частоту гипогликемий) и негликемических (на маркеры повреждения миокарда, воспаления, состояние сократительной функции миокарда) эффектов эксенатида у пациентов с СД2 и ИМ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, острый инфаркт миокарда, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, эксенатид, variability гликемии.

A.Yu. BABENKO, MD, V.A. ZYKOV, E.N. GRINEVA, MD, Prof.
Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg
GLYCEMIC AND NON-GLYCEMIC EFFECTS OF EXENATIDE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2 (DM2) WITH MYOCARDIAL INFARCTION

It is known that at DM2 is raised considerably risk of development of myocardial infarction (MI) and mortality from it. For decrease these risk it is important reduction not only glucose level, but also of glycemic variability (GV) and of hypoglycemia (HG). It demands involving of the new drugs in management of glycemia during the acute period of MI, which are capable to provide the decision of these problems and additionally cardioprotection. Glucagon like peptide-1 receptors agonists (exenatide) can become possible candidates for it. The purpose of the present research was an estimation of glycemic and non-glycemic exenatide effects in patients with DM2 and MI.

Keywords: diabetes mellitus type 2, acute myocardial infarction, glucagon-like peptide-1 receptors agonists, exenatide, glycemic variability.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) в последние десятилетия приняла эпидемические масштабы. Ежегодный прирост заболеваемости СД2 в мире составляет 5–10%, что фактически каждые 10 лет приводит к удвоению числа больных [1–3]. Выживаемость более одного года после инфаркта миокарда у пациентов с данной сопутствующей патологией ниже на 25%, а риск развития повторного инфаркта миокарда выше на 28% [1, 2, 4–6]. В связи с этим СД2 не только рассматривается как эндокринная патология, но и причисляется к сердечно-сосудистым заболеваниям [1, 2, 6].

Результаты исследований Г. Ван ден Берг [5] и DIGAMI [6] сформировали впечатление, что нормализация гликемии путем интенсивной инсулинотерапии является ключевым фактором для улучшения прогноза пациентов с СД2, переносящих ИМ. Однако данные, полученные в исследованиях последних лет, способствовали перестановке акцентов. Все более очевидным становится тот факт, что,

несмотря на несомненную предикторную роль в отношении ухудшения прогноза пациентов, переносящих большие сердечно-сосудистые события, в частности инфаркт миокарда [7; 8], гипергликемия и ее интенсивная коррекция в период их развития не столь значима для прогноза [9]. Точно также выбор инсулинотерапии как метода достижения оптимального гликемического контроля у больных, переносящих острый инфаркт миокарда (ОИМ), становится все более дискуссионным. По данным метаанализа 2015 г., инсулинотерапия достоверно улучшала прогноз только у больных со стрессовой гипергликемией, переносящих ОИМ без подъема ST, не оказывая существенного влияния на исходы ОИМ без подъема сегмента ST у пациентов с СД, а в группе больных с СД2 и подъемом сегмента ST – ухудшает их [10]. Продолжаются дебаты на тему влияния на прогноз ИМ и смертность таких параметров гликемии, как гипогликемия [11, 12] и variability гликемии [13–15]. Большинство исследований последних лет указывают на то, что высокая variability гликемии усугубляет неблагоприятный прогноз при ОИМ и СД 2-го типа [13–15]. Соответственно, понятие адекватной терапии гиперглике-

мии при остром инфаркте миокарда также изменилось: пришло понимание необходимости не столько интенсивного снижения уровня гликемии, сколько достижения ее безопасного уровня (ниже 10,0 в идеале – ниже 7,8 ммоль/л, но не ниже 6,5 ммоль/л) с минимизацией вариабельности. Достижение таких целей крайне сложно на инсулинотерапии, если она проводится в режиме подколок короткого инсулина по уровню гликемии. Данная схема сопряжена с высоким риском гипогликемии, высокой вариабельностью гликемии, что может повышать риск осложнений при ОИМ. В то же время доступность инфузоров для проведения внутривенной инфузии инсулина и персонала, обученного работе с такими системами и протоколами ведения, не всегда высока. Это ставит вопрос о включении в терапию периинфарктных пациентов с СД других препаратов, способных уменьшить вариабельность гликемии, риск гипогликемий и имеющих самостоятельные положительные плейотропные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Кандидатами на такую роль в настоящее время являются препараты, влияющие на инкретиновые эффекты, в частности агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1). Преимуществом данной группы в целом является парентеральный путь введения, что является преимуществом для пациентов ОРИТ с нарушениями периферической гемодинамики. Оптимальным выбором для начала терапии при поступлении больного с ОИМ является с точки зрения фармакодинамики эксенатид как препарат с наиболее коротким периодом начала действия [16] из зарегистрированных в РФ на момент начала исследования.

К настоящему времени накоплены данные о позитивном влиянии аГПП-1 на усвоение глюкозы и свободных жирных кислот в миокарде, эндотелий-зависимую вазодилатацию (активация экспрессии генов, регулирующих продукцию оксида азота), ишемическое preconditionирование миокарда, ингибирование апоптоза и улучшение выживания кардиомиоцитов [17, 18]. Эффекты аГПП1 на выработку инсулина и глюкагона носят глюкозозависимый характер, что позволяет этим препаратам существенно снижать вариабельность гликемии и риск развития гипогликемий [19, 20]. В литературе последних лет уже представлены данные о позитивном влиянии ГПП-1 и аГПП1 на течение ОИМ на группах пациентов как с СД2 [21, 22], так и без СД [21, 23]. L.A. Nikolaidis и соавт. [23] отметили также достоверное улучшение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и эндотелий-зависимой вазодилатации на инфузии ГПП-1. Однако в представленных работах оценивались эффекты монотерапии либо ГПП-1, либо аГПП1, в то время как в рутинной практике более актуальным может оказаться сочетание аГПП1 с инсулинотерапией. Поэтому нашей группой было изучено влияние включения в терапию аГПП1 эксенатида (в дополнение к инсулину) на уровень маркеров повреждения миокарда, рго-BNP, динамику эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей и параметры гликемии (среднюю гликемию, вариабельность гликемии, частоту гипогликемий) на группе пациентов с СД 2-го типа, переносящих ОИМ и подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты в возрасте 50–70 лет с установленным диагнозом ОИМ (длительность болевого синдрома не более 24 часов), с сопутствующим СД 2-го типа, соответствующие критериям включения и исключения (табл. 1). Пациенты проходили лечение в СПб ГБУЗ «Городская покровская больница» или ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова». Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение локального этического комитета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» было получено (протокол заседания 456 от 11.10.2012).

Разделение пациентов на две группы проводилось путем рандомизации (метод «подкидывания монеты»). Первая группа получала стандартную инсулинотерапию инсулином короткого действия (контрольная), вторая группа пациентов получала комбинированную терапию инсулином и аГПП-1 эксенатидом (исследуемая).

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) обоих учреждений всем пациентам проводилась стандартная терапия согласно рекомендациям Всероссийского национального общества кардиологов (ВНОК) [24]: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболитизис, анальгетики преимущественно наркотические, антиагреганты и антикоагулянты, статины в максимально переносимой дозе, нитраты при сохранении болевого синдрома и для контроля артериальной гипертензии (АГ), препараты для лечения АГ (ингибиторы ангиотензин превращающегося фермента), блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы).

Таблица 1. Критерии включения/невключения пациентов

Критерии включения	Критерии неключения
<ul style="list-style-type: none"> Установленный диагноз ОИМ (ОКС с подъемом сегмента ST в 2 и более отведениях и повышенным содержанием маркеров повреждения миокарда в крови) Наличие СД 2-го типа (уровень гликемии выше 10 ммоль/л двукратно при поступлении) Длительность болевого синдрома менее 24 ч Возраст пациентов 50–75 лет 	<ul style="list-style-type: none"> Перенесенный ИМ в течение года Сердечная недостаточность выше II класса по классификации Killip Хроническая сердечная недостаточность III–IV ф. к. (по NYHA). СД 1-го типа Разрегулированный СД 2-го типа с уровнем глюкозы натощак более 14 ммоль/л или при колебании в течение суток более 20 ммоль/л Признаки кетоацидоза Значимые отклонения лабораторных показателей: клиренс креатинина менее 40 мл/мин, анемия выше легкой степени тяжести (снижение гемоглобина менее 90 г/л), повышение уровня билирубина в 2 раза и печеночных ферментов АЛТ, АСТ в 3 раза выше нормы Наличие легочной патологии с ДН II ф. к. и выше Тяжелая сопутствующая патология, которая может определять неблагоприятный прогноз для жизни в течение года

Контроль и терапия гликемии у пациентов, включенных в исследование, осуществлялись в соответствии с рекомендациями Российского общества эндокринологов по ведению диабетических пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST [25]. Целевые уровни гликемии: глюкоза плазмы в течение суток 6,5–7,8 ммоль/л. Допускалось ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л. Избегали снижения глюкозы плазмы менее 6,0 ммоль/л [25].

Так как в исследование включались больные без тяжелых осложнений, способные самостоятельно принимать пищу, без выраженной гипотонии и гипотермии, лечение проводилось с использованием подкожной интенсифицированной инсулинотерапии (табл. 2). На фоне терапии проводилось ежечасное определение гликемии (после стабилизации гликемии – каждые 2 ч).

Таблица 2. Протокол введения короткого инсулина у включенных в исследование пациентов

Глюкоза крови, ммоль/л	Завтрак	Обед	Ужин	На ночь
<4	3	2	2	0
4,1–5,6	4	3	3	0
5,7–8,3	6	4	4	0
8,4–11,1	8	6	6	0
11,2–14	10	8	8	1
14,1–16,7	12	10	10	2
>16,7	14	12	12	3

Пероральная сахароснижающая терапия при поступлении в отделение реанимации была отменена.

Пациентам исследуемой группы помимо стандартной терапии инсулином проводилась терапия препаратом агПП-1 эксенатидом в течение 14 дней 5 мкг двукратно подкожно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Обследование включенных в исследование пациентов состояло из опроса (жалобы, анамнез заболевания, сбор информации по конечным точкам), физического осмотра с измерением антропометрических параметров (возраст, пол, рост, масса тела, окружность талии (ОТ), расчет ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м²)), оценки клинических параметров (АД, ЧСС, ЧД). Измерение артериального давления, пульса. АД определялось после 5-минутного отдыха в положении больного сидя. АД измерялось 2 раза с интервалом в 5 минут, фиксировалось среднее значение.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Определение маркеров повреждения миокарда: КФК-МВ определен с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция; Тропонин I

определялся методом ИФА на автоматическом фотометре для микропланшет ELx 800 Bio TEK (США) наборы фирмы Hycult Biotech, Нидерланды.

С-реактивный белок в крови определялся методом турбидиметрии с использованием реактивов и анализатора ARCHITECT 2000i фирмы Abbot, США.

Концевой мозговой натрийуретический пептид (про-BNP) определяли методом ИФА на автоматическом фотометре для микропланшет ELx 800 Bio TEK (США) наборы фирмы Hycult Biotech, Нидерланды.

Вариабельность гликемии изучали путем непрерывного мониторинга ее уровня в интерстициальной жидкости (CGMS Gold, Medtronic) или путем использования оценки гликемии по 9 точкам по формуле

$$\sum_n^{\lambda} (\lambda > \nu)$$

(λ = каждое увеличение уровня глюкозы в крови или снижение, n = число наблюдений, ν = изменение средней глюкозы крови более чем на 1 ммоль/л) при контроле глюкозы крови по точкам.

Нормы для основных исследуемых показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3. Нормальные значения изученных лабораторных показателей

Показатель	Норма
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,1
Креатинфосфокиназа (КФК)-МВ, МЕ/л	0–24
Тропонин I, мкг/л	<0,3
СРБ, мг/л	0,01–10
Концевой мозговой натрийуретический пептид, пг/мл	0–125

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эхо-КГ проводилось на аппарате VIVID 7 трансторакальным доступом в положении лежа на левом боку из 3 классических доступов. Проводилась оценка параметров, отражающих характер ремоделирования миокарда систолической и диастолической функций, изучения зон и сегментов акинезии и гипокинезии. Измерение диаметров полостей выполнялось в конце диастолы и в конце систолы, после чего рассчитывался объем по формуле: объем = [5* (площадь)* (длина)]/6. Для индексирования объемных показателей использовалась площадь поверхности тела (ППТ) в м². Вышеописанным методом определялись конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы. После этого рассчитывалась фракция выброса (ФВ) по формуле: ФВ = (КДО – КСО)/КДО.

ЭКГ проводилась аппаратом Cardiovit AT-102 с расчетами промежутков и амплитуд зубцов и оценкой ритма и проводимости. Кроме того, в первые 3 сут. пациенты были подключены к постоянному кардиомонитору системы SIMIENS, что позволяло оценивать новые виды аритмий в режиме реального времени и записи.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (Statistical Package for Social Sciences). Для анализа различий в переменных до и после начала терапии пациентов исследуемыми препаратами использовали парный t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка. В малых выборках описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 процентилей). Для оценки различий между зависимыми выборками применяли непарметрический критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна – Уитни оценивали достоверность различий независимых переменных. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 40 пациентов, соответствующих критериям включения. Пациенты были рандомизированы в 2 группы по характеру терапии, исходные характеристики представлены в *таблице 4*. В контрольную группу (пациенты, получавшие стандартную инсулинотерапию) было включено 22 человека, в исследуемую группу (пациенты, получавшие комбинированную терапию) 18 больных.

Из *таблицы 4* видно, что группы были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим и клиническим показателям.

В процессе наблюдения оценивалась динамика показателей гемодинамики (АДс/АДд, ЧСС и их вариабельность) в зависимости от характера терапии, однако статистически значимых различий по этим показателям получено не было.

Уровень тропонина I и КФК МВ исходно и на 3-и сут. ИМ также существенно не отличались в обеих группах. Оценка вариабельности гликемии проводилась при помо-

Таблица 4. Клиническая характеристика рандомизированных пациентов

Показатель	Группа инсулина, n = 22	Группа инсулина и эксенатида, n = 18
Возраст, годы	71,1 ± 8,4	75,0 ± 6,2
Мужской пол, n/%	9/41%	7/39%
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 3,3	31,1 ± 2,4
ЧСС, уд/мин	96 ± 8,2	92 ± 4,6
АДс/АДд, мм рт. ст.	132,0 ± 7,3 / 78,4 ± 5,7	132,9 ± 9,1/80,3 ± 6,5
ХСН (NYHA) класс	2 ± 0,3	2 ± 0,8
СН (KILLIP) класс	2 ± 0,1	2 ± 0,1

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; АДс/АДд – систолическое/диастолическое артериальное давление; СН – сердечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 1. Вариабельность гликемии в течение 3 первых суток ОИМ в зависимости от характера терапии



	Ранги			
	Группа	N	Средний ранг	Сумма рангов
Вариабельность гликемии за 3 сут.	Основная	18	10,86	195,50
	Контрольная	22	28,39	624,50

щи CGMS, и данные оценки вариабельности в группах сравнения представлены на *рисунке 1*.

Из *рисунка 1* видно, что вариабельность гликемии у пациентов исследуемой группы на третьи сутки лечения была значимо ниже (по критерию Манна – Уитни ($p < 0,0001$)), чем в контрольной группе. Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE) составляла: $3,11 \pm 0,4$ ммоль/л – в исследуемой группе и $5,29 \pm 0,7$ ммоль/л в контрольной группе. При этом в исследуемой группе не было ни одного эпизода снижения гликемии ниже $3,9$ ммоль/л ($p = 0,02$ по сравнению с контрольной группой).

По результатам оценки параметров ЭхоКГ были выявлены различия в динамике фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в процессе терапии в группах сравнения. Измерение ФВ проводилось исходно, на 3–14-е сут. у пациентов обеих групп (*рис. 2*).

При этом были выявлены достоверные различия в динамике ФВ к 14-му дню терапии ($p = 0,02$ по критерию Фридмана) в контрольной группе пациентов. Установлено, что ФВ к 3-м сут. наблюдения по сравнению с исходным значением практически не изменилась, а к 14-м сут. существенно снизилась. В то же время в исследуемой группе пациентов не было выявлено снижения ФВ на 3-и и 14-е сут., более того, отмечалась тенденция к увеличению ФВ к 14-м сут. ($p = 0,24$) (*рис. 2*).

Также была оценена динамика уровня конечного мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) исходно, на 3–14-е сут. у пациентов обеих групп (*рис. 3*).

При оценке динамики уровня pro-BNP в процессе терапии в основной группе были выявлены статистически значимые ($p = 0,01$ по критерию Фридмана) различия. При этом на 3-и сут. уровень pro-BNP несколько увеличился, а к 14-м сут. существенно снизился. В то же время в контрольной группе не отмечено статистически значимых различий в динамике уровня pro-BNP (исходно на 3–14-е сут.) ($p = 0,22$ по критерию Фридмана).

Рисунок 2. Динамика систолической функции левого желудочка, оцененной по фракции выброса в процессе терапии в группах сравнения



	Группа	N	Средний ранг	Медиана	Квартили
ФВ (исходно)	Основная	18	1,86	57	47; 62
	Контрольная	22	2,36*	55	50; 60
ФВ (3 сут.)	Основная	18	1,61	54,5	47; 60
	Контрольная	22	2,11	52	49; 58
ФВ (14 сут.)	Основная	18	2,53	55,5	50; 64
	Контрольная	22	1,52*	51	46; 56

Таким образом, у пациентов исследуемой группы отмечена положительная динамика параметров, отражающих состояние систолической функции ЛЖ к концу периода наблюдения.

Также была выполнена оценка динамики уровня С-реактивного белка (СРБ) исходно и на 14-е сут. ИМ в группах сравнения. Получены следующие результаты (рис. 4).

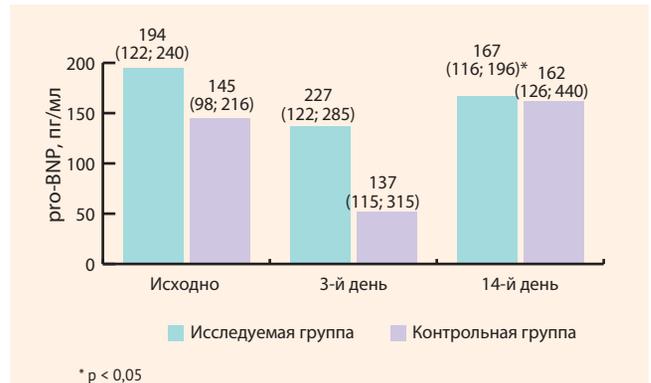
В контрольной группе выявлено статистически значимое снижение ($p = 0,009$ по критерию Вилкоксона) уровня СРБ к 14-м сут. терапии (рис. 4). В исследуемой группе также определялось статистически значимое ($p = 0,001$ по критерию Вилкоксона) снижение СРБ на 14-е сут. терапии (рис. 4), при этом, если исходные уровни СРБ не различались в сравниваемых группах ($p = 0,11$ по критерию Манна – Уитни), то на 14-е сут. терапии выявлялись сильные статистически значимые различия ($p < 0,0001$) в уровне СРБ между группами. У пациентов исследуемой группы отмечалось достоверно более выраженное снижение СРБ, чем у пациентов группы контроля ($p < 0,0001$).

В группах сравнения была проведена оценка частоты развития конечных точек на 14-е сут. и затем методом телефонного опроса через 1 год после ИМ.

Результаты приведены в виде абсолютных величин, т. к. в связи с малой выборкой статистической обработке не подлежат.

На 14-е сут. в исследуемой группе выявлены 2 случая развития конечных точек (один случай ранней постинфарктной стенокардии и один случай острой левожелудочковой недостаточности) – у 11% участников.

Рисунок 3. Динамика уровня концевого мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) в процессе терапии в группах сравнения



	Группа	N	Средний ранг	Медиана	Квартили
Pro-BNP (исходно)	Основная	18	2,22*	194,5	122; 240
	Контрольная	22	1,77	145	98; 216
Pro-BNP (3 сут.)	Основная	18	2,33	227	122; 285
	Контрольная	22	1,95	137	115; 315
Pro-BNP (14 сут.)	Основная	18	1,44*	167	116; 196
	Контрольная	22	2,27	162	126; 440

В группе контроля выявлено 5 случаев развития конечных точек (2 случая ранней постинфарктной стенокардии, 1 случай развития острой левожелудочковой недостаточности и 2 случая новых ранее незафиксированных нарушений ритма) – суммарно у 22,7% участников.

За 1 год последующего наблюдения в исследуемой группе, помимо двух ранее обозначенных случаев (ранняя постинфарктная стенокардия и острая левожелудочковая недостаточность) отмечено 3 случая прогрессирования хронической сердечной недостаточности, 2 случая новых ранее незафиксированных нарушений ритма, 2 случая нестабильной стенокардии и один летальный исход. Суммарно зафиксировано 10 случаев достижения конечных точек – у 55,6% участников.

В группе контроля суммарно зафиксировано 12 случаев достижения конечных точек (ранняя постинфарктная стенокардия – 2 случая, острая левожелудочковая недостаточность – 1 случай, новые ранее незафиксированные нарушения ритма – 5 случаев, прогрессирование хронической сердечной недостаточности – 3 случая и один летальный исход) – у 54,5% участников.

Таким образом, в раннем постинфарктном периоде (2 недели пребывания в стационаре) в группе, получавшей эксенатид, отмечено меньшее количество случаев достижения конечных точек, что позволяет говорить о тенденции к улучшению раннего постинфарктного прогноза.

В период последующего годичного наблюдения в обеих группах развилось примерно равное количество случаев конечных точек, что позволяет говорить об отсут-

ствии влияния включения в терапию в периинфарктный период эксенатида на отдаленный прогноз.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящее время продолжается дискуссия о том, каких гликемических целей следует придерживаться у пациентов, переносящих urgentные ситуации, такие как инфаркт миокарда. Результаты исследований весьма противоречивы и варьируют от выраженного улучшения жизненного прогноза при проведении интенсивной инсулинотерапии [5, 6] до существенного его ухудшения [26]. Данные ряда исследований свидетельствуют, что у urgentных пациентов, независимо от диабетического статуса сильным независимым предиктором жизненного прогноза является вариабельность гликемии [27–29]. Препараты инсулина ультракороткого и короткого действия характеризуются способностью снижать вариабельность гликемии, снижая постпрандиальные пики, однако у urgentных пациентов, влияние данных препаратов на вариабельность гликемии в наибольшей степени зависит от уровня подготовки и опыта медперсонала, используемого протокола, состояния гемодинамики и состояния пациента в целом. В связи с этим, использование препаратов с глюкозозависимым действием на уровень гликемии, позволяет оказать более эффективное воздействие на вариабельность гликемии [30].

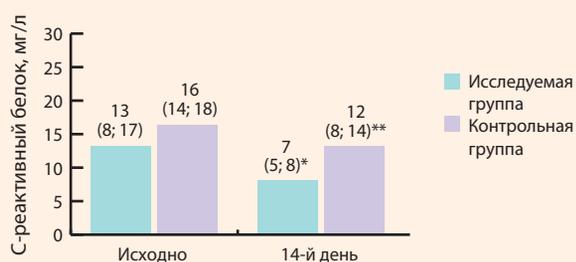
Представленные результаты свидетельствуют о том, что добавление к стандартной терапии инсулином эксенатида у пациентов с СД2, переносящих ОИМ, не оказало существенного влияния на динамику изменения маркеров повреждения миокарда в первые трое суток ИМ, но обеспечивало уменьшение вариабельности гликемии, улучшало динамику лабораторных (pro-BNP) и эхокардиографических (ФВ) показателей, отражающих выраженность сер-

дечной недостаточности. Снижение вариабельности гликемии отмечалось уже в течение первых трех суток наблюдения. Учитывая тот факт, что высокая вариабельность гликемии является наиболее мощным индуктором оксидативного стресса [31, 32], а уровни гликемии ниже 3,9 ммоль/л для больных с острым ишемическим повреждением миокарда являются фактором, повышающим риск развития коронарного спазма и аритмий [11, 12], снижение вариабельности гликемии и пребывания в диапазоне низких значений гликемии можно рассматривать как вероятный механизм улучшения раннего сердечно-сосудистого прогноза у включенных в исследование пациентов. При этом, различия между группами по другим изученным параметрам [маркеры воспаления (СРБ), маркеры сердечной недостаточности и состояния сократительной функции ЛЖ (pro-BNP и ФВ)] на 3-и сут. лечения были статистически малозначимы, но достигли статистической значимости к 14-м сут. ИМ. Так, в процессе динамического контроля уровня СРБ, было продемонстрировано значительно более выраженное снижение СРБ в группе, получавшей эксенатид. В многочисленных исследованиях продемонстрировано существенное противовоспалительное действие у аГПП1, что позволяет объяснить полученные данные [33–36]. В то же время в более ранних исследованиях было показано, что уровень СРБ был существенно выше у больных, у которых в дальнейшем развились недостаточность ЛЖ и разрыв миокарда, по сравнению с пациентами, у которых не развилось осложнений [37, 38]. Более того, увеличение концентрации СРБ (более 20 мг%) является независимым фактором риска развития аневризмы ЛЖ, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ [39, 40]. Имеются данные о более благоприятном 6-месячном прогнозе после перенесенного ИМ у больных с исходно более низким уровнем СРБ [39–40]. Снижение вариабельности гликемии также имеет важное значение для улучшения жизненного прогноза urgentных пациентов [27–29]. Эти данные позволяют предположить, что возможными механизмами, объясняющими существенное улучшение раннего прогноза пациентов, в группе, получавшей эксенатид, является его позитивное влияние на вариабельность гликемии, процессы воспаления и систолическую функцию ЛЖ. Оценить влияние данной терапии на смертность не представилось возможным в силу малого объема выборки.

Следует отметить, что достижение статистически значимых различий происходило к концу второй недели терапии. Это свидетельствует о необходимости определенного времени экспозиции для развития позитивных негликемических эффектов эксенатида. Это позволяет предположить, что при начале лечения аГПП1 пациентов с СД 2-го типа с высоким риском ИМ до его развития позволит существенно улучшить их сердечно-сосудистый прогноз, снизить риск развития ИМ и тяжесть его течения. Тем не менее при начале терапии в периинфарктный период тоже можно ожидать положительного влияния, хотя и менее выраженного.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить наличие позитивных эффектов от включения в

Рисунок 4. Динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) к 14-м сут. инфаркта миокарда в группах сравнения



* $p = 0,001$ в контрольной группе между исходным уровнем и уровнем СРБ на 14-й день терапии

** $p = 0,009$ в исследуемой группе между исходным уровнем и уровнем СРБ на 14-й день терапии

	Группа	N	Ранги		
			Средний ранг	Медиана	Квартили
СРБ (исходно)	Основная	18	17,17*	13	8; 17
	Контрольная	22	23,23**	16	14; 18
СРБ (14 сут.)	Основная	18	12,03*	7	5; 8
	Контрольная	22	27,43**	12	8; 14

терапию в период острого инфаркта миокарда у больных СД2 аГПП1. Данные эффекты могут осуществляться путем как прямого влияния на процессы воспаления, так и уменьшения оксидативного стресса через снижение вариабельности гликемии, а также путем снижения риска развития гипогликемий в периинфарктный период и прямых эффектов на сократимость миокарда.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о большом количестве негликемических эффектов данной группы препаратов, обеспечивающих повышение устойчивости миокарда к ишемическому повреждению и

кардиопротекцию [33–36], что делает их перспективными кандидатами на использование у пациентов с СД2, как с высоким риском ИМ, так и переносящих ИМ. Для окончательных выводов об эффективности использования аГПП1 в данной популяции необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

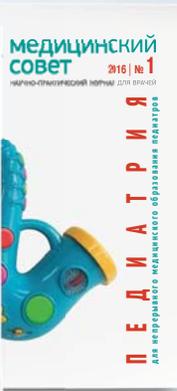
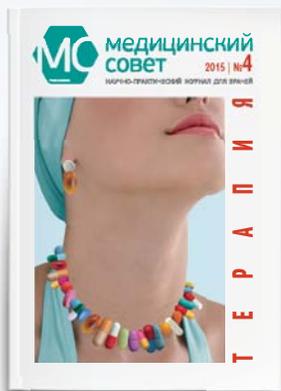
Ограничением данного исследования является именно малый объем выборки, однако данная публикация представляет собой промежуточный анализ, и набор больных продолжается, что позволит в дальнейшем представить результаты у большего количества больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients With Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*, 2000, 102: 1014-1019.
- Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. The Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222.
- Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Рахматуллово Ф.К., Бондаренко Л.А., Ушакова С.В. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинские науки, Клиническая медицина*, 2001, 2(18): 117. / Rudakova L.E., Belyaeva Y.B., Rakhmatullovo F.K., Bondarenko L.A., Ushakova S.V. Peculiarities of fatal myocardial infarction course in type 2 diabetes mellitus patients. *Meditsinskaya Nauka, Klinicheskaya Meditsina*, 2011, 2 (18): 117.
- Александров А.А. и др. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*, 2005, 3: 34-38. / Alexandrov A.A. et al. Diabetes mellitus and ischemic heart disease: search of solution. *Sakharny Diabet*, 2005, 3: 34-38.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- Malmberg K, Rydén L, Efendic S et al. Randomized Trial of Insulin-Glucose Infusion Followed by Subcutaneous Insulin Treatment in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction (DIGAMI Study): Effects on Mortality at 1 Year. *J Am Coll Card*, 1995, 26: 57-65.
- Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 9(6): 412-424.
- Turnbull FR, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009, 52(1): 2288-2298.
- Singh K, Hibbert B, Singh B et al. Meta-analysis of admission hyperglycaemia in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: a cause or a marker of mortality. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2015, 1: 220-228.
- Birkhead J, Weston C, Timmis A, Chen R. The effects of intravenous insulin infusions on early mortality for patients with acute coronary syndromes who present with hyperglycaemia: A matched propensity analysis using data from the MINAP database 2008-2012. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care*, 2015, 4(4): 344-352.
- Goyal A, Mehta SR, Diaz R et al. Differential Clinical Outcomes Associated With Hypoglycemia and Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 2009, 120: 2429-2437.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A et al. Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *JAMA*, 2009, 301(15): 1556-1564.
- Siegelar KL, Jacober SJ, Devries JH. A Decrease in Glucose Variability Does Not Reduce Cardiovascular Event Rates in Type 2 Diabetic Patients After Acute Myocardial Infarction A reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 855-857.
- Zhang X, Xu X, Jiao X et al. The Effects of Glucose Fluctuation on the Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2013, Article ID 576916, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/576916>.
- Su G, Mi S-H, Tao H. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*, 2013, 36: 1026-1032.
- Bond A. Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2006, 19: 281-284.
- Plutzky J. The Incretin Axis in Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2011, 124: 2285-2289.
- Ryan D and Acosta A. GLP-1 Receptor Agonists: Nonglycemic Clinical Effects in Weight Loss and Beyond. *Obesity*, 2015, 23(6): 1119-1129.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 559-569.
- Irace C, Fiorentino R, Carallo C, Scavelli F, Gnasso A. Exenatide Improves Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 2011, 13(12): 1261-1263.
- Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1491-1499.
- Monji A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305: 295-304.
- Nikolaïdis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*, 2004, 109(8): 962-965.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с острым инфарктом миокарда с повышением сегмента ST на ЭКГ. 1-й выпуск 2007. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Приложение 1, 2007, 6(8): 415-500. / National Recommendations on Diagnostics and Therapy of Patients with Acute Myocardial Infarction with ST segment elevation on ECG. Edition 1, 2007. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Appendix 1, 2007, 6 (8): 415-500.
- Стандарты специализированной помощи при сахарном диабете. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2015, 18(15): 1-112. / Standards of specialized aid for diabetes mellitus. Ed. by Dedova I.I., Shestakova M.V. Ed.7. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 (15): 1-112.
- NICE-SUGAR study investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *NEJM*, 2010, 360(13): 1283-1295.
- Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 2008, 36(11): 3008-3013. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b58d2.
- Donati A, Damiani E, Domizi R et al. Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit. *Crit Care Resusc*, 2014 Mar, 16(1): 13-23.
- Krinsley JS, Preiser JC. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit. Care*, 2015, 19: 179.
- Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихоносов Н.П., Лихоносова А.П., Гринева Е.Н. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, клиническое значение. *Сахарный диабет*, 2014, 4: 72-80. / Babenko A.Y., Krasilnikova E.I., Likhonosov N.P., Likhonosova A.P., Grineva E.N. Effect of various groups of sugar-reducing drugs on glycaemia variability in type 2 diabetes mellitus, clinical value. *Sakharny Diabet*, 2014, 4 : 72-80.
- Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes. Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2076-2082. doi: 10.2337/dc12-10199
- Lin C-C, Li C-I, Yang S-Y, Liu C-S, Chen C-C, Fuh MM-T et al. Variation of Fasting Plasma Glucose: A Predictor of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine*, 2012, 125(4): 416-418. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.027.
- Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 302-312.
- Hattori Y, Yojima T, Tomizawa A et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia*, 2010, 53: 2256-2263.
- Zhao TC. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and protective effects in cardiovascular disease: a new therapeutic approach for myocardial protection. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 90.
- Burgmaier M, Heinrich C, Marx N. Cardiovascular effects of GLP-1 and GLP-1-based therapies: implications for the cardiovascular continuum in diabetes? *Diabet Med*, 2013, 30: 289-299.
- Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз. *Российский кардиологический журнал*, 2003, 4. <http://medi.ru/doc/6630421.htm>. / Bogova O.T., Chukaeva I.I. Myocardial infarction. Inflammation and forecast. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2003, 4. <http://medi.ru/doc/6630421.htm>
- Antman EM, Fox KM. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. International Cardiology Forum. *Am Heart J*, 2000 Mar, 139(3): 461-75.
- Williams ES, Shah SJ, Ali S et al. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study. *Eur J Heart Fail*, 2008 January, 10(1): 63-69.
- Hudson MP, Christenson RH, Newby LK. Cardiac markers: point of care testing. *Clin. Chim. Acta*, 1999 Jun 30, 284(2): 223-37.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2016 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2016 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**

«Пресса России» индекс **27871**

«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovnet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	-
			Сумма к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
		Руководитель предприятия		(Косарева Т.В.)



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

Н.В. ТОПЧИЙ^{1,2,3}, к.м.н., А.С. ТОПОРКОВ^{2,3,4}, к.м.н., Н.Н. КУЗЕНКОВА^{1,4}, к.м.н.¹ Российский университет дружбы народов, Москва² Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова⁴ Городская поликлиника №68 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРИМЕНЕНИЕ АДЕМЕТИОНИНА

В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Лекарственно-индуцированные и алкогольные поражения занимают видное место среди хронических заболеваний печени. В течение последних 10 лет в России для их лечения применяются препараты адеметионина, оказывающие антиоксидантное и детоксицирующее действие, нормализующие проницаемость клеточных мембран, ускоряющие регенерацию клеток печени и замедляющие развитие фиброза. Согласно результатам многочисленных исследований, их применение приводит к улучшению белково-синтетической функции печени, уменьшению выраженности нарушений липидного обмена, положительной динамике биохимических показателей сыворотки крови (ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ, билирубина), а также к регрессу клинических проявлений астено-вегетативного и диспептического синдромов при хорошей переносимости препарата [15, 17, 18].

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени, гепатотоксичность, адеметионин.

N. V. TOPCHYI^{1,2,3}, Cand. Med. Sc., A.S. TOPORKOV^{2,3,4}, Cand. Med. Sc., N.N. KUZENKOVA, Cand. Med. Sc.¹ Peoples' Friendship University of Russia² Association of General Practitioners (Family Practitioners) of the Russian Federation³ Sechenov First Moscow State Medical University⁴ City Outpatient Clinic No 68 of the Department of Public Health, Moscow

ADEMETIONINE THERAPY IN CHRONIC LIVER DISEASES

Drug- and alcohol-induced liver injuries are the most common reason for the chronic liver diseases. For the past 10 years, in Russia ademetionine products have been used in treatment of such diseases to provide detoxification and antioxidant effects, normalize the permeability of the cell membranes, accelerate regeneration of liver cells and slow down the development of fibrosis. The numerous studies showed that the use of ademetionine improves a protein synthesis in the liver, reduces the severity of lipid exchange violations, contributes to positive dynamics of serum biochemical parameters (ALP, GGTP, ALT, AST, bilirubin) and regresses clinical manifestations of the astenovegetative and dyspeptic syndromes, while tolerability of ademetionine is favorable [15, 17, 18].

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, ademetionine.

Патология печени занимает ведущее место не только среди болезней органов пищеварения, но и среди болезней внутренних органов и вызывает необходимость постоянного поиска оптимальных путей решения данной проблемы. Печень играет важную роль в метаболизме лекарственных средств (ЛС), многие из которых при определенных условиях обладают гепатотоксичностью (ГТ). Лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) – это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом ЛС или их неправильной дозировкой [21]. Истинная частота ЛИПП неизвестна, но, по данным разных авторов, она составляет 3,9–6 случаев на 100 тыс. пациентов [24]. Согласно мировой статистике, в структуре острых и хронических заболеваний печени на долю ЛИПП приходится от 0,7 до 20% [24, 25]. Достаточно часто в клинической практике неверно устанавливается причина поражения печени и во многих случаях ЛИПП остаются нераспознанными на ранних этапах [6, 7, 26].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛИПП И ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

Среди основных факторов риска развития ЛИПП можно выделить: отсутствие индивидуального подхода

при назначении ЛС пациентам с коморбидностью; достаточно частые случаи полипрагмазии в рутинной клинической практике; применение ЛС без соответствующих показаний и с нарушением предписаний в инструкции по дозированию и кратности приема препаратов (off-label); увлечение пациентов самолечением и рост популярности не прошедших клинической апробации биологически активных добавок, лекарственных растений и других средств альтернативной медицины [4, 11].

Врач общей практики при назначении схемы лечения любого заболевания должен обязательно учитывать факторы риска развития ЛИПП (табл. 1).

Помимо перечисленных факторов, критическими экологическими факторами развития ГТ является загрязнение тяжелыми металлами и диоксинами. Предполагается, что на фоне сохраняющихся темпов химизации промышленности и быта в ближайшие 15–20 лет частота заболеваний печени возрастет еще на 30–50%.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Фармакокинетика ЛС включает четыре этапа: связывание препарата с белками плазмы, транспорт с током

крови к печени, поглощение его гепатоцитами (печеночный клиренс) и экскрецию препарата или его метаболитов с мочой или желчью. Метаболизм ЛС в печеночной клетке является сложным и энергозатратным процессом.

Лекарственный препарат, попадая в организм, инициирует каскад метаболических реакций, большинство которых проходит с участием ферментных систем печени (реакции I и II фазы): I фаза – окисление в гепатоцитах при участии микросомальных ферментов, монооксигеназ, цитохром – С-редуктазы и системы цитохрома Р450 (семейства I, II, III), расположенной в эндоплазматическом ретикулуме; II фаза – конъюгация образовавшихся метаболитов с различными эндогенными молекулами (глутатион, ацетат, сульфаты), образование водорастворимых веществ; III фаза – выведение образовавшихся продуктов с желчью и мочой. Заболевания печени снижают активность ферментов, участвующих в метаболизме ЛС, что может сопровождаться снижением плазменного клиренса медикаментов. Это зависит от степени печеночно – клеточной недостаточности (нарушение функции ферментных систем) и снижения уровня альбумина (снижается связывание лекарств с белками и нарушается их элиминация), степени нарушения печеночного кровотока, наличия и выраженности холестаза (замедление экскреции ЛС с желчью) [7, 33]. Значительное возрастание риска развития ЛИПП при назначении нескольких ЛС обусловлено фармакокинетическими взаимодействиями ЛС между собой, а также прямым фармакологическим действием каждого препарата в отдельности [9, 32]. При одновременном применении нескольких ЛС развивается взаимное влияние на процессы всасывания, распределения, связывания с белками, процессы биотрансформации и элиминации. При этом один препарат изменяет концентрацию другого в крови и его активного метаболита.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Острое повреждение в паренхиме печени может возникать за счет цитотоксического или цитолитического действия ЛС на гепатоциты, в элементах желчевыводя-

щей системы (холестатические поражения), либо носит сочетанный характер [20, 21]. Гепатотоксические побочные эффекты лекарственных препаратов подразделяются на гепатоцеллюлярные, холестатические, смешанные [6].

Лекарственно-индуцированные поражения печени – это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом ЛС или их неправильной дозировкой

К цитотоксическим ЛС с избирательным нарушением секреции в желчные каналцы относят некоторые антибактериальные и противотуберкулезные препараты, цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антиаритмические препараты и др. К холестатическим ЛС относятся анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антидепрессанты, литохолиевую кислоту. В группе гепатотоксинов выделяют также вещества, которые вызывают ЛИПП за счет аллергических реакций по типу гиперчувствительности (с развитием гранулематозного поражения печени с наличием очагов эозинофилии, лихорадки, сыпи, повышения количества эозинофилов крови), а также гепатотоксины, вызывающие ЛИПП за счет токсических метаболитов ЛС при снижении активности глутатионовой системы гепатоцита, активности цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции гепатоцитов. При этом нарушаются детоксическая и белково-синтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности на фоне истощения антиоксидантной системы, прежде всего ее глутатионзависимого звена.

Токсические метаболиты ЛС могут выступать также в роли гаптенных и полугаптенных, связывающихся со специфическими молекулами мембран клеток, с образованием аутоантигенов и антител к собственным гепатоцитам с дальнейшей индукцией аутоиммунного процесса в печени [5, 37, 39]. В последние десятилетия в популяции увеличилось количество пациентов, которым проводится химиотерапия. Потенциально способны вызвать различные ЛИПП алкилирующие агенты, антиметаболиты, производные нитрозомочевины, противоопухолевые антибиотики, винкаалколоиды, таксаны, производные платины, интерфероны, интерлейкины, гормональные средства, таргетная терапия [9, 17, 28]. Было высказано предположение, что поражение крупных желчных протоков может быть вызвано поражением интимы печеночных артерий, например, при введении химиотерапевтических ЛС непосредственно в печеночную артерию (5-фторурацил, цисплатина, тиабендазол), введении этанолового алкоголя в кисты при лечении эхинококкоза, рентгенотерапии с облучением живота по поводу

Таблица 1. Факторы риска развития лекарственной гепатотоксичности

Особенности лекарственного препарата	Внешние факторы	Факторы организма пациента
<ul style="list-style-type: none"> • Доза ЛС • Кратность введения препарата • Длительность приема • Митохондриальная токсичность • Иммуногенность 	<ul style="list-style-type: none"> • Алкоголь • Курение • Одновременное применение нескольких ЛС • Проведение курсов химиотерапии • Побочные реакции на ЛС в анамнезе • Действие токсических веществ (тяжелых металлов и др.) • Грейпфрутовый сок 	<ul style="list-style-type: none"> • Женский пол • Возраст старше 40 лет • Беременность • Ожирение, кахексия • Хронические заболевания печени • Снижение кровотока в печени • Наличие других сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистой системы, эндокринная патология, заболевания почек и т.д.) • Генетический полиморфизм

лимфогрануломатоза. Развитие эндартериита ведет к ишемии и некрозу желчных протоков с последующим фиброзом по типу первичного склерозирующего холангита без его регресса при отмене ЛС и в некоторых случаях с формированием билиарного цирроза [20, 21]. В последние годы стали чаще встречаться вирусно-лекарственные, лекарственно-вирусные, алкогольно-лекарственные и лекарственно-алкогольные поражения печени [9].

В связи с увеличением частоты развития множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, обуславливающей необходимость одновременного применения нескольких потенциально гепатотоксичных ЛС, развитие ЛИПП при химиотерапии туберкулеза является важной междисциплинарной проблемой, для решения которой требуются усилия фтизиопульмологов, гастроэнтерологов и врачей общей практики [16]. С патогенетической точки зрения ЛИПП можно подразделить на токсические (прямое действие на гепатоциты с последующим исходом в некроз), иммунологические реакции гиперчувствительности замедленного или немедленного типа, аллергические, псевдоаллергические и идиосинкразические реакции [6, 23].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ДИАГНОСТИКИ ЛИПП

Клинические проявления и морфологические варианты ЛИПП варьируют от бессимптомного транзиторного повышения активности сывороточных ферментов до развития цирроза, опухолей печени и даже печеночной недостаточности с фатальным исходом. При отсутствии гистологических данных диагноз ЛИПП обоснован, если в связи с приемом ЛС выявляется повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гипоальбуминемия, изменение портального кровотока (табл. 2) [7, 9, 26].

Трудности диагностики ЛИПП заключаются в том, что их клинико-лабораторные проявления и гистологические признаки могут «симулировать» другие заболевания и любое из существующих заболеваний печени [6, 23]. Решающее значение для установления диагноза ЛИПП имеет тщательный собранный анамнез (установление причинно-следственной связи с приемом ЛС) и исключение всех других возможных причин поражения печени [7, 9, 26]. При сборе анамнеза необходимо уточнение приема ЛС до развития признаков поражения печени (в течение последних трех месяцев), дозы, длительность приема, динамики симптомов после отмены ЛС, наличие реакция на ЛС ранее, а также у ближайших родственников.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ И ЛИПП ПРИ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, одним из наиболее частых диагнозов, особенно на поликлиническом этапе, является жировая дистрофия печени (ЖДП) [10, 19]. Ультразвуковая диагностика ЖДП основывается на выявлении феномена умеренного или выраженного повышения эхогенности печени с зонами слияния эхо-сигналов («белая печень»), ухудшении визуализации мелких ветвей воротной и печеночных вен, сужении печеночных вен. Точность УЗИ в выявлении ЖДП приближается к 100% при содержании жира в гепатоцитах более 10% [10]. УЗИ позволяет выявить признаки, характерные для ЖДП: гепатомегалию, наличие диффузной неоднородности паренхимы печени, зоны слияния и наличие затухания эхо-сигналов, нечеткость сосудистого рисунка. Однако указанные признаки не являются специфичными для различных этиологических факторов. Кроме того, можно оценить степень выраженности ЖДП, но провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом по данным УЗИ не представляется возможным. Особенно закономерно ЖДП

Таблица 2. Общие клинические критерии ЛИПП

Параметр	Степени гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
ЩФ	<2,5 нормы	2,5–5 раз выше нормы	>5–20 раз выше нормы	>20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 нормы	>1,5–3 раза выше нормы	>3–10 раз выше нормы	>10 раз выше нормы
ГГТП	<2,5 нормы	>2,5–5 раз выше нормы	>5–20 раз выше нормы	>20 раз выше нормы
АСТ	<2,5 нормы	2,5–5 раз выше нормы	>5–20 раз выше нормы	>20 раз выше нормы
АЛТ	<2,5 нормы	2,5–5 раз выше нормы	>5–20 раз выше нормы	>20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г/дл	3–2 г/дл	< 2 г/дл	-
МНО	> 1–1,5	> 1,5–2,0	более 2	-
Дисфункция/ печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Риверсивный/ретроградный кровоток	-

возникает при хронической алкогольной и другой интоксикации, ожирении, белковой недостаточности, в т. ч. алиментарной (строгое вегетарианство и др.), избытке жира в пищевом рационе, при отравлении различными токсическими соединениями (четырёххлористый углерод, фосфор и др.), при дефиците липотропных веществ, например, обусловленных экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и др. Одной из наиболее

Ультразвуковая диагностика ЖДП основывается на выявлении феномена умеренного или выраженного повышения эхогенности печени с зонами слияния эхо-сигналов («белая печень»), ухудшении визуализации мелких ветвей воротной и печеночных вен, сужении печеночных вен

распространенных причин ЖДП является повышенное образование кетоновых тел и накопления их в тканях печени при декомпенсированном сахарном диабете 2-го типа. ЖДП нередко сочетается с дискинезиями желчного пузыря, особенно при наличии желчнокаменной болезни. [5, 11, 13]. Наслоение гепатотоксичности на ЖДП является важным патогенетическим механизмом развития ЛИПП.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИПП И ГТ

Основными составляющими лечения ЛИПП, ГТ и ЖДП являются устранение провоцирующих факторов, особенно алкоголя, сбалансированная диета, отмена потенциально гепатотоксичных ЛС, коррекция метаболических нарушений (гиперлипидемии и гипергликемии), использование гепатопротекторов [5, 11, 13]. В отношении отмены алкоголя перспективными для терапии следует рассматривать пациентов со строгой абстиненцией, так как в противном случае нельзя исключить вероятность взаимодействия ЛС с этанолом. Сбалансированная диета при ЖДП (при исключении тугоплавких жиров и легкоусвояемых углеводов) предполагает ее насыщение белком в дозе не менее 1–1,5 г на 1 кг идеальной массы тела. Кроме этого, рекомендуются липотропные продукты, способствующие желчеоттоку (овсяная и гречневая крупы, изделия из творога, нежирные сорта рыбы), а также продукты, содержащие естественные пребиотики и витамины. Важен и суточный калораж пищи – не менее 1 500–2 000 ккал, иначе вероятность летального исхода при повышении активности заболевания достоверно повышается [11].

В плане отмены гепатотоксичных препаратов следует обращать внимание, прежде всего на НПВС, а также на все медленно-метаболизирующиеся в печени ЛС.

Гепатопротекторы в большинстве случаев используются при наличии небольшой активности гепатита (отсутствие значительного, менее 5 норм, повышения трансаминаз), при невысоком коэффициенте Меддрей (менее 32), отсутствии показаний к применению глюкокортикоидов. К имеющимся в арсенале врача средствам с указанным механизмом действия могут быть отнесены: адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, липоевая кислота,

производные силимарина и т. д. [12]. Эти препараты, имеющие различную структуру и механизм действия, объединены одним свойством – избирательным действием в отношении печени.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АДЕМЕТИОНИНА

Адеметионин (S-аденозин-L-метионин) представляет собой природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Адеметионин участвует в нескольких типах биохимических реакций: трансметилировании, транссульфурировании и синтезе полиаминов, занимая важную нишу в комплексе метаболических процессов [3, 27].

Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов, обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию. Благодаря этим процессам стимулируется активность различных ферментных систем и синтез желчи. Участие адеметионина в реакции транссульфурирования компенсирует недостаток важнейшего клеточного антиоксиданта глутатиона. Дефицит глутатиона возникает при хронических заболеваниях печени и приводит к снижению устойчивости гепатоцитов, к повреждающему действию свободных радикалов. Третья группа реакций, в которой принимает участие адеметионин, – синтез полиаминов – имеет непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени [14].

Помимо этого, адеметионин играет ключевую роль в метаболизме нуклеиновых кислот и полиаминов и является предшественником глутатиона.

Адеметионин нормализует проницаемость клеточных мембран, повышает активность Na-K-АТФ-азы, увеличивает энергетический потенциал клетки, улучшая, таким образом, захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналцы. Кроме того, адеметионин оказывает антиоксидантное, детоксицирующее действие, ускоряет регенерацию печеночной ткани, замедляет развитие фиброза, а также обладает антинейротоксическим действием

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЕМЕТИОНИНА

Клиническая эффективность, высокая безопасность и хорошая переносимость адеметионина подтверждены результатами многочисленных исследований при лечении пациентов с гепатотоксическим повреждением печени различного генеза. Применение адеметионина улучшало белково-синтетическую функцию печени, уменьшало выраженность нарушений липидного обмена, способствовало нормализации биохимических показателей сыворотки крови (ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ, билирубина), а также приводило к регрессу клинических проявлений астено-вегетативного и диспептического синдромов. Исследования свидетельствуют о том, что экзогенно вводимый адеметионин, принимает непосредственное участие в процессах роста, регенерации и гибели гепатоци-

тов [8, 34, 35]. Nei S. et al (2002) в 3-месячном рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании изучали эффективность адеметионина в дозе 400 мг/сут в профилактике ЛИПП циклоспорином у 72 мужчин с псориазом. Повышение активности аминотрансфераз и синдром холестаза наблюдались у 15 из 36 больных, получавших монотерапию циклоспорином, и отсутствовали у всех больных, которым иммунодепрессант назначали в сочетании с адеметионином. Более того, адеметионин предупреждал повышение окислительного стресса под действием циклоспоринона [1, 36].

Адеметионин нормализует проницаемость клеточных мембран, повышает активность Na-K-АТФ-азы, увеличивает энергетический потенциал клетки, улучшая, таким образом, захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналцы

Необходимо обратить внимание на проведенные исследования по эффективности адеметионина в лечении и профилактике лекарственной ГТ [30, 31]. Особое значение имеют работы по коррекции ЛИПП при лечении онкологических больных, когда отмена препарата, вызвавшего лекарственную ГТ, значительно ухудшает эффективность лечения основного заболевания и, как следствие, прогноз жизни [40]. В то же время цитостатики блокируют функцию детоксикации и регенерации клеток, а это способствует накоплению ЛС и усилению повреждающего действия на печень [29, 41]. Ретроспективное многоцентровое исследование «случай – контроль», проведенное А.Н. Казюлиным с соавт. (2012) на модели комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы, включало анализ более 4 200 архивных историй болезни и 2 900 амбулаторных карт больных в четырех клиниках Москвы и Самары с 1993 по 2003 г. [9]. ЛИПП были выявлены у 26,7% больных, и только у 36,0% пациенток из их числа, в связи с выявленной во время плановых визитов ГТ, были приняты меры по ее коррекции. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о высокой частоте ЛИПП при проведении химиотерапевтического лечения у онкологических больных и необходимости проведения корректирующего назначения гепатопротекторов. Получена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности применения адеметионина для данных больных. Подтверждена целесообразность назначения адеметионина пациентам с факторами риска ЛИПП [9, 40, 41].

D. Santini и соавт. (2003) провели открытое исследование по оценке эффективности адеметионина у больных злокачественными опухолями с впервые развившимся ЛИПП на фоне химиотерапии. Эффективность терапии адеметионином анализировали на основании динамики активности печеночных ферментов через 1 и 2 недели после начала лечения, максимальную активность АЛТ и АСТ при последующих курсах химиотерапии. Вторичными

конечными точками служили эффективность адеметионина у пациентов с метастазами в печень и частота отсроченных курсов химиотерапии (в связи с ГТ). Через 1 и 2 недели после начала лечения адеметионином активность АЛТ и АСТ значительно снижалась и этот эффект сохранялся при последующих курсах химиотерапии. Частота ответа на лечение адеметионином была аналогичной и у больных с метастазами [2, 38].

С 2005 г. в клинической практике у больных с различными формами заболеваний печени применяется отечественный препарат адеметионина, в ходе клинических исследований показавший по наличию гепатопротективного и антидепрессивного действия терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату адеметионина [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛИПП представляют значительную проблему в гепатологии и до настоящего времени относятся к заболеваниям печени с наименее изученным патогенезом и с наименее разработанными подходами в диагностике, профилактике и лечении. Перспективы в изучении ЛИПП связывают с созданием единой информационной сети с участием врачей всех специальностей, в первую очередь врачей общей практики. Расширение поиска факторов риска развития ЛИПП с применением методов молекулярной биологии и генетики (изучение комбинации полиморфизмов множества генов во взаимодействии с внешними факторами) позволит идентифицировать группы лиц, предрасположенных к развитию ЛИПП, прогнозировать и предотвращать развитие ЛИПП [8].

С 2005 г. в клинической практике у больных с различными формами заболеваний печени применяется отечественный препарат адеметионина, в ходе клинических исследований показавший по наличию гепатопротективного и антидепрессивного действия терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату адеметионина

Большое значение для профилактики серьезных гепатотоксических реакций имеют регулярный контроль активности аминотрансфераз и своевременная отмена ЛС при нарушении печеночных проб. Однако в амбулаторных условиях добиться строгого выполнения подобной рекомендации сложно и подобная рекомендация не поддерживается страховыми компаниями. Кроме того, серьезные нежелательные явления могут возникнуть внезапно. Если их риск не высок, то регулярный контроль активности печеночных ферментов у большого числа пациентов не оправдан с экономической точки зрения. Возможным подходом к предупреждению ЛИПП является одновременное применение ЛС из группы гепатопротекторов. Подобная тактика обоснована, если врач вынужден назначать ЛС с известной гепатотоксичностью даже при нарушении печеночных проб [1].

ЛИТЕРАТУРА

- Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Лекарственные поражения печени. *Фарматека*, 2011, 17: 67-73. / Abdurakhmanov D.T., Moiseyev S.V. Drug-induced liver injuries. *Pharmateka*, 2011, 17: 67-73.
- Бабанина Н.В. Опыт применения адеметионина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение. *Лечащий врач*, 2013, 2: 62-64. / Babanina N.V. Experience in application of ademetionine in cancer patients receiving anticancer therapy. *Attending Practitioner*, 2013, 2: 62-64.
- Буеверов А.О. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2001, 3: 1-4. / Bueverov S.A. Ademetionin: biological functions and therapeutic effects. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*, 2001, 3: 1-4.
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». М. 2010. 64 с. / Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. Drug-induced liver injuries. Study guide. Physicians' Continuing Education Institute. The Pirogov National Medical Surgical Center. 2010. P. 64.
- Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит. *Трудный пациент*, 2009, 7(4-5): 44-49. / Zvenigorodskaya L.A., Lazebnik L.B., Cherkashova E.A., Efremov L.I. Statin-induced hepatitis. *Difficult Patient*, 2009, 7(4-5): 44-49.
- Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Российские медицинские вестники*, 2009, XIV(2): 78-83. / Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Lapshin A.V. Case of severe drug-induced hepatitis induced by prolonged cordarone therapy. *Russian Medical News*, 2009, XIV (2): 78-83.
- Игнатова Т.М. Лекарственные поражения печени. *Гепатологический форум*, 2008, 2: 2-8. / Ignatova T.M. Drug-induced liver injuries. *Hepatology Forum*, 2008, 2: 2-8.
- Ильченко Л.Ю. Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени. *Доктор. Ру. Гастроэнтерология*, 2015, 12(113): 14-15. / Ilchenko L.U. Domestic drug Ademetionine: ten-year use in alcoholic liver disease. *Doctor. Ru. Gastroenterology*, 2015, 12 (113): 14-15.
- Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н., Маевская Е.А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможность ее коррекции. *Фарматека*, 2012, 8: 1-7. / Kazuyulin A.N., Velshe L.Z., Danilevskaya N.N., Maevskaya E.A. Drug hepatotoxicity in anticancer chemotherapy of oncological diseases and its correction. *Pharmateka*, 2012, 8: 1-7.
- Камалов Ю.Р. Руководство по абдоминальной ультразвуковой диагностике при заболеваниях печени. М., 2008, 174 с. / Kamalov Yu.R. Guide on abdominal ultrasound in liver diseases. М., 2008, 174 p.
- Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 11(6): 81-84. / Korneeva O.N., Drapkina O.M. How to avoid hepatotoxicity in statin therapy in patients with obesity and related liver pathologies? *Cardiovascular therapy and prevention*, 2012, 11 (6): 81-84.
- Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарства и печень. *Фарматека*, 2013, 2: 1-14. / Maev I.V., Polunina T.E. Drugs and the liver. *Pharmateka*, 2013, 2: 1-14.
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Зиновьева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах. Учебное пособие. СПб., 2011. 53 с. / Mekhtiev S.N., Mekhtiev O.A., Zinovieva E.N. Non-alcohol induced fatty liver disease: questions and answers. Tutorial. St. Petersburg. 2011. 53 p.
- Минушкин О.Н. Гептрал в лечении хронических заболеваний печени. *Российский гастроэнтерологический журнал*, 2001, 3. / Minushkin O.N. Heptral in the treatment of chronic liver diseases. *Russian Gastroenterology Journal* 2001, 3.
- Мордасова В.И. Гептор в лечении алкогольной болезни печени. *РМЖ*, 2010, 18(13): 824-829. / Mordasova V.I. Heptor in treatment of alcoholic liver disease. *RMJ*, 2010, 18 (13): 824-829.
- Рейзис А.Р., Борзакова С.Н., Аксенова В.А. Гепатит, индуцированный туберкулостатическими препаратами. *Российские медицинские вестники*, 2011, XVI(1): 1-7. / Reizis A.R., Borzakova S.N., Aksenova V.A. Hepatitis induced by tuberculosis drugs. *Russian medical news*, 2011, XVI (1): 1-7.
- Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной недостаточности, обусловленной цитотоксической химиотерапией. *Фарматека*, 2010, 6: 1-5. / Snegovoi A.V., Manzjuk L.V. Efficacy of Heptral in the treatment of liver failure caused by cytotoxic chemotherapy. *Pharmateka*, 2010, 6: 1-5.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Скворцова Т.Э. Клинические возможности препарата адеметионина «Гептор» с лечения больных с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология*, 2008, 2: 106-112. / Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Skvortsova T.E. Clinical features of the ademetionine drug Heptor in the treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental & Clinical Gastroenterology*, 2008, 2: 106-112.
- Топорков А.С. Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. *РМЖ*, 2003, 14: 836-838. / Toporkov A.S. Application of essential phospholipids in the treatment of alcoholic liver disease. *RMJ*, 2003, 14: 836-838.
- Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2011, 6: 11-21. / Khomeriki S.G. Pathogenetical mechanisms and morphological manifestations of drug-induced liver diseases. *Experimental & Clinical Gastroenterology*, 2011, 6: 11-21.
- Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Лекарственные поражения печени. Учебное пособие для врачей. М. 2012. 40 с. / Khomeriki S.G., Khomeriki N.M. Drug-induced liver injuries. Tutorial for the physicians. М. 2012. 40 p.
- Шикалова И.А., Шилов В.В., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т. Фармакологическая коррекция токсических поражений печени у больных с тяжелыми формами острых отравлений этанолом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2012, 4(75): 30-35. / Shikalova I.A., Shylov V.V., Vasiliev S.A., Batocirenov B.V., Loladze A.T. Pharmacological correction of toxic liver diseases in patients with severe forms of acute ethanol poisoning. *Experimental & Clinical Pharmacology*, 2012, 4 (75): 30-35.
- Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. *Consilium medicum*, 2006, 8(7): 5-6. / Shulpekovala Y.O. Drug-induced liver diseases. *Consilium medicum*, 2006, 8 (7): 5-6.
- Яковенко Э.П. и соавт. Лекарственно-индуцированный поражения печени. Диагностика и лечение. *Лечащий врач*, 2011, 2: 2-7. / Yakovenko E.P. et al. Drug-induced liver injury. Diagnosis and treatment. *Attending Physician*, 2011, 2: 2-7.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandes MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year periode. *Gastroenterol.*, 2005, 129(2): 512-521.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus mrrting. *J. Hepatol.*, 1990, 11: 272-276.
- Di Perri T, Sacco T, Festi D. Ademetionin in the treatment of chronic liver disease: A multicenter study. *Gastroentrol.*, 1999, 12(4): 62-68.
- Field KM, Dow C, Michael M. Part 1: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. *Lancet Oncol.*, 2008, 9(11): 1092-1101.
- Floyd I, Mirza I, Sacts B et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.*, 2006, 33(1): 50-67.
- Forelli G. S-adenosylmethionine in treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr. Ther. res.*, 1999, 60(6): 335-348.
- Frezza M, Terpin M. The use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestatic disorders: A metaanalysis of clinical trials. *Drug invest.*, 1992, 4(4): 101-108.
- Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *A.A.P.S.*, 2006, 8: E48-E54.
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Eng. J. Mtd.*, 2003, 342: 474-485.
- Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *Hepatology*, 1999, 30: 1081-1089.
- Mato JM, Shelly C. Lu Role of S-Adenosyl-L-Methionine in liver health and injury. *Hepatology*, 2007, 45: 1306-1312.
- Nei S, Signorelli S, Sterna D et al. The role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in the prevention of cyclosporine-induced cholestasis. *Clin. Drug Invest.*, 2002, 22(3): 191-195.
- Pauli-Magnus C, Majer PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology*, 2006, 44: 778-787.
- Santini D, Vincenzi B, Massacesi C et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.*, 2003, 23: 5173-5180.
- Sgro C, Clinard K, Ouazir K et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*, 2002, 36(2): 451-455.
- Vincenzi B, Santini D, Frezza AM et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert. Opin Drug Saf.*, 2011, 10(3): 345-349.
- Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Supp. care cancer*, 2012, 20(1): 135-139.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА:

ОТ ДИАГНОЗА ДО ЛЕЧЕНИЯ

Проблема функциональных заболеваний кишечника (ФЗК) является дискуссионной на протяжении многих лет. Используемые в настоящее время диагностические критерии ФЗК предполагают отсутствие морфологических и биохимических нарушений. Однако поиски субстратов для верификации этой патологии продолжаются и в настоящее время.

Ключевые слова: функциональные заболевания кишечника, Римские критерии III, синдром раздраженного кишечника, лечение.

R.G. MYAZIN, PhD in medicine, Volgograd State Medical University
IRRITABLE BOWEL SYNDROME: FROM DIAGNOSIS TO THERAPY

The problem of functional intestine diseases has been a discussion subject for many years. Diagnostic criteria of FID presuppose no morphological and biochemical disturbances. But search of substrates for verification of this pathology continue till now.

Keywords: functional intestine diseases, Roman criteria III, irritable intestine syndrome, therapy.

Термин «синдром раздраженной кишки» 100 лет назад ввел в клиническую практику Уолтер К. Альварес, который в 1915 г. в своей оригинальной статье впервые описал локальное повышение тонуса кишки и изменение характера перистальтики кишечника, приводящие к изменению транзита, в ответ на раздражающие стимулы [1]. В настоящее время синдром раздраженного кишечника (СРК) является функциональным кишечным расстройством, в основе которого лежит взаимодействие двух основных патогенетических механизмов: психосоциального воздействия и сенсомоторной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности.

В 1988 г. в Риме Международная группа по изучению функциональной патологии желудочно-кишечного тракта официально утвердила термин «синдром раздраженного кишечника», дала его определение и разработала критерии постановки диагноза, получившие в дальнейшем название «Римские критерии СРК».

В 1999 г. в Риме были приняты следующие диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (Римские критерии II) – наличие болей или абдоминального дискомфорта в течение 12 (не обязательно последовательных) недель за последние 12 месяцев в сочетании с двумя из следующих трех признаков:

- купирующиеся после акта дефекации;
- ассоциирующиеся с изменением частоты стула;
- ассоциирующиеся с изменением формы кала.

В соответствии с «Римскими критериями II» СРК – это устойчивая совокупность функциональных расстройств продолжительностью не менее 12 нед. на протяжении последних 12 месяцев, проявляющаяся болью и/или дискомфортом в животе, которые проходят после дефекации, сопровождаются изменениями частоты и консистенции

стула и сочетаются на протяжении 25% времени заболевания не менее чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника – изменениями частоты стула, консистенции кала, самого акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации), выделением слизи с калом, метеоризмом (табл. 1).

Таблица 1. Римские критерии СРК

Боли или дискомфорт в животе, которые:	Два или более следующих симптома на протяжении ¼ этого времени:
<ul style="list-style-type: none"> • проходят после дефекации; • связаны с изменениями частоты стула (запорами, поносами или их чередованием); • связаны с изменениями консистенции стула 	<ul style="list-style-type: none"> • изменения частоты стула (чаще чем 3 раза в день или реже чем 3 раза в неделю); • изменение формы кала (жидкий, твердый); • изменения акта дефекации; • императивные позывы; • чувство неполного опорожнения; • дополнительные потуживания, усилия; • выделение слизи; • метеоризм/вздутие живота

В 2006 г. согласованы и представлены Римские критерии III функциональных расстройств кишечника и подгрупп СРК. В критерии внесен показатель пороговой частоты проявления симптомов, необходимый для соответствия им, а именно 3 или более дней в месяц в течение последних 3 мес. Продолжительность симптомов сокращена до «более чем 6 мес.», до постановки окончательного диагноза. Уточнены также подтипы СРК. В 2016 г. ожидается публикация четвертой редакции Римских критериев.

В соответствии с Римскими критериями III выделяют [2]:

- СРК с запором.
- СРК с диареей.
- Смешанный СРК.
- Неклассифицированный СРК.

Основными этиопатогенетическими факторами СРК считают:

- Нарушения висцеральной чувствительности.
- Психосоциальные воздействия.
- Нарушения моторики.
- Нарушения секреции.

Отличительной особенностью СРК является многообразие жалоб. Главным отличием СРК от других функциональных кишечных расстройств является обязательное наличие боли.

Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48% в различных популяциях. СРК чаще встречается у молодых женщин (от 64 до 69%) и нередко сочетается с другой функциональной патологией [3–5]. В России за медицинской помощью с симптомами СРК обращаются около 10% больных, при этом 5% пациентов попадают к врачам других специальностей – чаще всего к хирургам, эндокринологам и гинекологам [6].

Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48% в различных популяциях. СРК чаще встречается у молодых женщин (от 64 до 69%) и нередко сочетается с другой функциональной патологией

Изучение особенностей восприятия боли и церебро-энтеральных взаимодействий. Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста обнаружил феномен висцеральной гиперчувствительности при быстром механическом растяжении стенки прямой кишки у больных с СРК. Было обнаружено 2 вида висцеральной гиперчувствительности:

- 1) снижение порога восприятия боли;
- 2) более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге восприятия.

При СРК наблюдался диффузный характер нарушения восприятия боли на всем протяжении кишечника.

В настоящее время считается, что в формировании болевого синдрома при СРК и главного его патогенетического звена – висцеральной гиперчувствительности – принимает участие комплекс взаимосвязанных механизмов. Ключевыми из них являются нарушения кишечной моторики [7], изменение качественного и количественного состава интестинальной микробиоты [8], нарушение функции слизистого барьера [9, 10], неярко (low-grade, субклинически) выраженные воспалительные изменения в слизистой оболочке кишечника [11] и нарушенное функционирование нейрогуморальной оси «головной мозг – кишечник» [12–14].

F. Weber и R. McClum предложили клиническую классификацию, в которой в зависимости от ведущего симптома выделяются три варианта течения СРК:

- 1) с преобладающими болями в животе и метеоризмом;
- 2) с преобладающей диареей;
- 3) с преобладающими запорами.

В настоящее время считается, что в формировании болевого синдрома при СРК и главного его патогенетического звена – висцеральной гиперчувствительности – принимает участие комплекс взаимосвязанных механизмов

Характерным для СРК является наличие абдоминальной боли в сочетании с диареей или запорами. Боль в животе может быть различной интенсивности, локализуется, как правило, внизу живота, хотя может отмечаться и в других его отделах. Она часто усиливается после нарушения диеты, при всплеске эмоций, на фоне нервного и физического переутомления. Боль уменьшается обычно после акта дефекации или отхождения газов и, что очень важно, не беспокоит в ночное время. Наряду с болями, пациенты нередко отмечают изменения частоты стула: патологическим считается стул более трех раз в день и менее трех раз в неделю. У больных с СРК могут также наблюдаться изменения формы и консистенции кала, появление слизи в кале. Обширный перечень симптомов, обусловленных нарушением пассажа по кишечнику и нарушением акта дефекации, является ведущим в длинном изложении жалоб больными СРК. Пациенты могут предъявлять жалобы, свойственные нейроциркуляторной дистонии с разными синдромами – кардиалгическим, респираторных расстройств, астеническим, цефалгическим и т.д.

Процесс диагностики СРК имеет несколько этапов. Сначала ставится предварительный диагноз (табл. 2) с выделением доминирующего симптома и соответственно его клинической формы. Затем исключаются симптомы «тревоги» (табл. 3) и проводится дифференциальный диагноз [15].

Завершается скрининг СРК выполнением диагностических тестов, включающих клинический и биохимический анализы крови, копрологическое исследование с анализом кала на яйца глистов и цисты лямблий, ЭГДС,

Таблица 2. Признаки, свидетельствующие в пользу функционального генеза клинических расстройств

- Изменчивость жалоб
- Рецидивирующий характер жалоб
- Отсутствие прогрессирования
- Отсутствие снижения веса
- Усиление расстройства под действием стресса
- Связь с другими функциональными расстройствами, такими как синдром диспепсии, синдром вегетативной астении, ортостатические сосудистые расстройства, неврозы, синдром раздраженного мочевого пузыря и др.

Таблица 3. Симптомы, исключающие диагноз синдрома раздраженного кишечника

Жалобы и анамнез
<ul style="list-style-type: none"> • немотивированная потеря массы тела • ночная симптоматика • постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ • начало в пожилом возрасте • рак толстой кишки у родственников
Физикальное обследование
<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка • изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия)
Лабораторные показатели
<ul style="list-style-type: none"> • кровь в кале • лейкоцитоз • анемия • увеличение СОЭ • изменения в биохимии крови

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, сигмо- или колоноскопию и ирригоскопию. После верификации диагноза назначают первичный курс лечения, по результатам которого вновь обращаются к оценке диагноза. При эффективности лечения может быть выставлен окончательный диагноз СРК, при неэффективности проводится дополнительное обследование. При болевой форме наибольшую ценность могут иметь такие диагностические тесты, как серийная энтерография, интестинальная манометрия, баллонно-дилатационный тест; при диарейной – лактозотолерантный тест, аспирация содержимого тонкой кишки для исследования бактериальной флоры; при запорах – радиоизотопное исследование транзита, изучение аноректальных функций и др.

Лечение больных синдромом раздраженного кишечника является трудной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов.

Характерным для СРК является наличие абдоминальной боли в сочетании с диареей или запорами. Боль в животе может быть различной интенсивности, локализуется, как правило, внизу живота, хотя может отмечаться и в других его отделах

Лечение включает меры психосоциальной адаптации, диетотерапию и лекарственную терапию в зависимости от преобладания симптомов – боли, диареи или запоров.

Основные принципы лечения СРК следующие:

1. Диета.
2. Купирование болевого синдрома – спазмолитики.

3. Нормализация моторных нарушений кишечника.
4. Нормализация функции центральной нервной системы (психотропные средства) и снижение висцеральной чувствительности (антидепрессанты и нейролептики).
5. Нормализация ферментного состояния кишечника – пищеварительные ферменты, адсорбенты.

При назначении диеты учитывается вариант СРК. Необходимо следить, чтобы диета была адекватной, сбалансированной.

При СРК с преобладанием диареи необходимо ограничить в рационе газообразующие продукты, растительную клетчатку, жиры, молоко и индивидуально непереносимые продукты. При СРК с преобладанием болей и метеоризма необходимо ограничить в рационе пищевые волокна, газообразующие продукты, молоко. При СРК с запорами необходимо:

1. Употребление пищи с высоким содержанием пищевых волокон.
2. Регулярный прием пищи (особенно важным является прием завтрака).
3. Достаточное употребление жидкости (желательно до 2 л/сут).
4. Регулярное опорожнение кишечника.
5. Ежедневная физическая активность.

Лечение СРК включает меры психосоциальной адаптации, диетотерапию и лекарственную терапию в зависимости от преобладания симптомов – боли, диареи или запоров

Особую роль играют растворимые пищевые волокна (пребиотики), эффект которых обеспечивается:

- увеличением объема кишечного содержимого, что стимулирует рецепторы толстой кишки;
- увеличением концентрации воды в кале;
- увеличением бактериальной массы;
- волокна являются важным субстратом для продукции короткоцепочечных жирных кислот (молочная, пропионовая) и газов (метан, водород, диоксид углерода).

Пациенты с СРК в последние годы все чаще обращаются к фитотерапии. Растительные средства занимают особую нишу в структуре лекарственных средств, пользуясь доверием и популярностью у значительной части населения. Отмечено, что наибольшими поборниками лекарств растительного происхождения являются женщины. Растительные средства имеют сложный состав, содержат ряд действующих компонентов, которые оказывают разноплановые действия, что и желательно при дисфункциональных расстройствах.

Лекарственные препараты растительного происхождения обладают рядом эффектов, направленных на возможные патогенетические механизмы СРК: выраженным противовоспалительным действием, нормализуют тонус гладкой мускулатуры ЖКТ, способствуют устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тонусе и моторике оказывают тонизирующее,

прокинети́ческое действие. Помимо этого, они обладают выраженным противовоспалительным, ветрогонным действием, а также включают седативные компоненты [16].

Эффективность и безопасность применения фитопрепаратов при функциональных заболеваниях ЖКТ, в т. ч. СПК, были продемонстрированы в ряде крупных клинических исследований.

Растительные средства занимают особую нишу в структуре лекарственных средств, пользуясь доверием и популярностью у значительной части населения

Анализ применения при СПК препаратов STW5 и STW5II в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировал эффективность, достоверно превышающую эффект приема плацебо. Препарат

STW5 включал иберийку горькую, ромашку, перечную мяту, тмин, солодку, Melissa лимонную, чистотел, корень дудника, расторопшу. Препарат STW5II – иберийку горькую, ромашку, перечную мяту, тмин, солодку, Melissa лимонную [17].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало 208 больных СПК, из них 124 женщины. Продемонстрировано, что при приеме STW5 позитивный эффект статистически значимо превысил результат приема плацебо (по окончании курса лечения общие абдоминальные симптомы (по ВАШ) составили 27,3 против 45,5 при плацебо ($p < 0,05$)). Отмечено, что позитивное влияние не зависело от преобладания тех или иных симптомов [18].

В заключение следует подчеркнуть, что лекарственные препараты растительного происхождения обладают рядом важнейших свойств, необходимых при лечении различных форм синдрома раздраженного кишечника.



ЛИТЕРАТУРА

- Alvarez W.C. The motor functions of the intestine from a new point of view. *JAMA*, 1915, 65: 388-394.
- Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390.
- Celebi S, Acik Y, Deveci SE et al. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *J. Gastroenterol. and Hepatol.*, 2004, 19(7): 738-743.
- Hungin AP, Chang L, Locke GR et al. 2005 Irritable bowel syndrome in the United States: Prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 21: 1365-1375.
- Agreus L, Talley NJ, Svardsudd K et al. 2000 Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: The value of pain or discomfort, and bowel habit descriptors. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2000, 35: 142-151.
- Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С. и др. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Лечащий врач*, 2001, 7. / Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S. et al. Pathogenetic approaches to therapy of irritable intestine syndrome. *Lechaschiy Vrach*, 2001, 7.
- Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, 103: 2550-2561.
- Simren M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*, 2013, 62: 159-176.
- Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 2012, 303: 775-785.
- Shulman RJ, Jarrett ME, Cain KC et al. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol.* 2014. doi: 10.1007/s00535-013-0919-6.
- Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J. Gastroenterol.*, 2011, 46: 421-431.
- Koloski NA, Jones M, Kalantar J et al. The brain-gut pathways in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*, 2012, 61: 1284-1290.
- Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Ann. Rev. Med.*, 2011, 62: 381-396.
- Stasi C, Rosselli M, Bellini M et al. Altered neuro-endocrine-immune pathways in irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J. Gastroenterol.*, 2012, 47: 1177-1185.
- Турко Т.В., Махов В.М. Синдром раздраженного кишечника. *РМЖ*, 2006, 1. / Turko T.V., Makhov V.M. Irritable intestine syndrome. *RMZ*, 2006, 1.
- Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Шептак Н.Н. Синдром раздраженного кишечника – коморбидное соматопсихическое заболевание. *РМЖ, Прил. к матер. конгр. Человек и лекарство*, 2012, 2. / Makhov V.M., Romasenko L.V., Turko T.V., Sheptak N.N. Irritable intestine syndrome – comorbide somatopsychic disease. *RMZ, app. to materials of congress Chelovek I Lekarstvo*, 2012, 2.
- Мадиш А., Хольтман Ж., Пляйн К., Хотц Дж. Лечение синдрома раздраженного кишечника препаратами растительного происхождения: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. *Российский медицинский журнал гастроэнтерологии*, 2004, 19: 271-279. / Madish A., Kholzman Z., Plyain K., Khotz J. Therapy of irritable intestine syndrome by vegetable origin drugs: results of double blind randomized placebo-controlled multi-center study. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal Gastroenterologii*, 2004, 19: 271-279.18. Simmen U, Kelber O, Jaggi R et al. Relevance of the herbal combination of STW 5 for its binding affinity to the muscarinic M3 receptor. *Naunyn-Schmiede-berg's Arch. Pharmacol.*, 2003, 367(Suppl. 1A): R22.

ИЗМЕНЕНИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ

ПОСЛЕ БАНДАЖИРОВАНИЯ ЖЕЛУДКА

Изучено влияние снижения массы тела на качество жизни и внешний вид пациентов после бандажирования желудка при выраженном ожирении в первые два года послеоперационного периода. Показано, что в первые два года послеоперационного периода 90,7% пациентов с ожирением довольны своим внешним видом после операции, 70,4% – увеличивают свою физическую активность в повседневной жизни и 43,9% – больше занимаются спортом. Установлено, что потеря веса связана с улучшением самооценки и качества жизни, однако при этом необходимо учитывать повышенный риск развития нарушений, связанных с новым характером питания и строгим контролем приема пищи.

Ключевые слова: бандажирование желудка, ожирение, качество жизни.

E.V. SHIKHERMAN, PhD in medicine, K.V. PUCHKOV, MD, Prof.
CHANGE IN PSYCHOSOCIAL STATUS OF PATIENTS AFTER GASTRIC BANDING

The effect of the body weight reduction on the life quality and appearance of patients is studied after gastric banding at pronounced obesity in the first two years after the post-surgical period. It was demonstrated that in the first two years post surgery 90.7 of obesity patients are satisfied with their appearance after the surgery, 70.4% -increase their physical activity in day-to-day life and 43.9% - engage in sports activities more actively. It was established that the body weight loss is related to improvement of self-esteem but at the same time it's necessary to take into account a risk of development of disturbances related to the new diet and a strict eating control.

Keywords: gastric banding, obesity, life quality.

Результаты некоторых исследований показывают, что лапароскопическое бандажирование желудка может внести свой вклад в значительное улучшение качества жизни пациентов не только в ближайшем послеоперационном периоде, но и в течение всего периода последующего наблюдения. Рядом исследователей были получены данные, свидетельствующие о том, что удовлетворенность пациентов изменениями в жизни после бариатрической операции по истечении многих лет после операции снижается в сравнении с первым годом после нее [1, 4, 5].

Некоторые авторы подчеркивают, что не все причастные к этой проблеме лица сознают, что бариатрическая операция – это только начало лечения ожирения и что лишь многопрофильный подход позволит справиться со сложностями этой болезни, подлежащей лечению [2, 4]. Установлено, что слишком значительное и быстрое снижение массы тела отчасти имеет отрицательные последствия для организма и что в результате лапароскопического бандажирования желудка повышается потребность в пластической операции [3].

Нами было изучено влияние снижения массы тела после лапароскопического бандажирования желудка на качество жизни, характер питания и внешний вид у пациентов с выраженным ожирением. Пациентам, которым в нашем исследовании было выполнено лапароскопическое бандажирование желудка, по истечении периода послеоперационного наблюдения (средний период последующего наблюдения – 21 месяц, в диапазоне от 8

до 48 месяцев) были направлены анкеты с вопросами об удовлетворенности темпами снижения массы тела и возникающих проблемах в связи с изменением характера питания, качества жизни, а также изменениями внешнего вида и психического состояния.

В исследование были включены 75 пациентов. Средний возраст 15 мужчин составил 43,5 года (в диапазоне от 27 до 56 лет), а средний возраст 60 женщин – 41,4 года (в диапазоне от 24 до 58 лет). Начальная оценка метрических данных показала их нормальное распределение, поэтому с целью проверки статистической достоверности различий между группами по средним показателям был проведен дисперсионный анализ.

Установлено, что слишком значительное и быстрое снижение массы тела отчасти имеет отрицательные последствия для организма и что в результате лапароскопического бандажирования желудка повышается потребность в пластической операции

Для оценки достоверности различий между группами мы применяли вычисления U-критерия Манна – Уитни. Номинальные переменные были проанализированы с использованием критерия Пирсона. Результаты считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Для всех вычислений использовали пакет статистических программ SPSS.

Средняя масса тела до операции в этой группе пациентов составляла 114 кг у мужчин и 122 кг у женщин. Среднее снижение массы тела у мужчин было больше, чем у женщин (39 и 32,5 кг соответственно, $p = 0,06$). В среднем снижение массы тела у пациентов с периодом послеоперационного наблюдения менее 12 месяцев составило 22 кг, 34 кг – у пациентов, период наблюдения за которыми составил 1–2 года, и 46 кг – у пациентов с периодом наблюдением продолжительностью более 24 месяцев. Никаких статистически достоверных различий в снижении массы тела между различными возрастными группами не отмечалось. Удовлетворенность снижением массы тела во всей выборке распределялась следующим образом: 86% пациентов были довольны степенью снижения массы тела, в то время как 14% – не были. Различий между полами по исследуемым показателям выявлено не было.

Среднее снижение массы тела страдающих ожирением пациентов, удовлетворенных степенью снижения веса, было статистически значимо больше, чем у пациентов, не удовлетворенных снижением массы тела (41 и 28 кг соответственно). 84% пациентов, удовлетворенных снижением массы тела, заявили, что смогли бы снова согласиться на хирургическое лечение ожирения; положительный ответ на этот же вопрос дали только 71% пациентов с ожирением, неудовлетворенных результатом. Приблизительно половина пациентов серьезно опасалась, что

опять наберут вес, несмотря на наличие желудочного бандажа. Ни один из страдающих ожирением пациентов не считал, что сможет поддерживать сниженный вес без бандажного кольца желудка.

Перестройка на новый характер питания в связи с бандажированием желудка (например, медленный прием небольших количеств пищи) была более значительной, чем ожидалось, для 23,1% пациентов и менее значительной, чем ожидалось, для 35,9%

Реакция друзей и близких на снижение веса была исключительно положительной приблизительно у 78,5% лиц с ожирением и в большей степени отрицательной приблизительно у 20%.

Перестройка на новый характер питания в связи с бандажированием желудка (например, медленный прием небольших количеств пищи) была более значительной, чем ожидалось, для 23,1% пациентов и менее значительной, чем ожидалось, для 35,9%. Рвота как результат не вполне удачной перестройки характера питания является серьезной проблемой многих страдающих ожирением пациентов после операции. 13,2% сообщали о частых или регулярно повторяющихся эпизодах рвоты в первые месяцы после операции, 22,6% – об отдельных эпизодах




РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

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

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

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

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

www.remedium.ru

рвоты (3–4 раза в неделю) в тот же период, и две трети – о редких эпизодах рвоты или их отсутствии. Вероятность рвоты увеличивалась с течением времени: у 11,3% в течение периода наблюдения наблюдалась частая рвота, а 42,6% пациентов сообщали как минимум об отдельных эпизодах рвоты.

Две трети пациентов не отмечали изменений стула (опорожнения кишечника) после операции, в то время как одна треть пациентов сообщали о запорах. Использование слабительных средств после операции увеличилось: если об эпизодическом или о частом применении слабительных средств до операции сообщали 15,3 и 4,3% пациентов соответственно, то после операции их количество возросло до 22,1 и 7,4% соответственно.

Многие наши пациенты, страдавшие выраженным ожирением, испытали негативные физические последствия слишком значительного снижения массы тела, что требовало пластической операции по медицинским и косметическим показаниям (обвислая грудь, обвисшая кожа на животе)

Удовлетворенность своим внешним видом оценивалась нами во всей выборке больных. 90,7% пациентов с ожирением остались довольны своим внешним видом после операции. В то же время 37,2% пациентов заявили, что большая потеря веса вызвала негативные последствия для внешности, прежде всего дряблость кожи (например, на руках, бедрах) (51,5%), обвислый живот (46,2%) и отвислая грудь (40,3%).

У пациентов, удовлетворенных своим внешним видом после операции, снижение массы тела было статистически достоверно меньше, чем у пациентов, которые не были удовлетворены своим внешним видом после операции (31 против 47 кг).

Не было никаких статистически достоверных различий в удовлетворенности внешним видом после операции между различными возрастными группами и никаких различий между полами. К моменту анкетного опроса в период наблюдения 13,5% пациентов уже перенесли пластическую операцию по поводу обвисшей кожи на животе и груди; остальные пациенты с большей или меньшей определенностью намеревались предпринять пластическую операцию.

Потеря веса была связана с изменением физической активности и отразилась на занятиях спортом у большого числа лиц с избыточной массой тела: 70,4% пациентов сообщали, что стали более активны в повседневной жизни (например, стали больше ходить), а 43,9% – стали больше заниматься спортом.

Обобщая полученные данные можно заключить, что в целом результаты нашего исследования соответствуют мнению других исследователей, использовавших бандажирование желудка, в частности о том, что потеря веса связана с улучшением самооценки и качества жизни во многих случаях, но имеется повышенный риск развития

нарушений, связанных с новым характером питания и строгим контролем приема пищи при постоянной фобии снова набрать вес.

Многие наши пациенты, страдавшие выраженным ожирением, испытали негативные физические последствия слишком значительного снижения массы тела, что требовало пластической операции по медицинским и косметическим показаниям (обвислая грудь, обвисшая кожа на животе). Так как требования к результатам пластических операций почти всегда высокие, а избежать образования значительных рубцов невозможно, пациенты часто бывают не удовлетворены эстетическими последствиями вмешательства, не оправдавшего их изначальных ожиданий.

По результатам нашего исследования, демонстрирующим, что пациенты с ожирением при особенно значительном и быстром снижении массы тела остались недовольны своим внешним видом, было сформулировано два принципа, ставших основной частью нашей концепции до- и послеоперационной помощи пациентам, страдающим патологическим ожирением:

1) следует избегать слишком быстрой и слишком значительной потери веса; после операции многие пациенты, страдающие ожирением, вступают в своеобразное соревнование друг с другом, стараясь продемонстрировать большую потерю веса. В связи с этим пациенты ставят себя в напряженные условия и по различным причинам бывают не в состоянии справиться с предъявляемыми к себе требованиями. К сожалению, некоторые хирурги поощряют чрезмерно большую потерю веса своих пациентов, даже если это достигается экстремальным ограничением питания или рвотой;

2) на регулярные собрания группы психологической поддержки до и после операции следует приглашать пластического хирурга, который призван показать возможности и ограничения пластической хирургии, а также предпосылки для хороших результатов операции (например, регулярные занятия спортом для развития мускулатуры).



ЛИТЕРАТУРА

1. Рунихин А.Ю. Современные подходы к лечению ожирения. *Лечащий врач*, 2006, 2: 20-23. / Runikhin A.Y. Modern approaches to obesity therapy. *Lechaschiy vrach*, 2006, 2: 20-23.
2. Седлецкий Ю.И. Современные методы лечения ожирения. ЭЛБИ. СПб., 2007. 415 с. / Sedletsky Y.I. Modern methods of obesity therapy. ELBI. SPb, 2007. 415 p.
3. Хатьков И.Е., Матвеев Н.Л., Гурченкова Е.Ю. Технические особенности выполнения одномоментных операций при алиментарно-конституциональном ожирении. *Эндоскопическая хирургия*, 2004, 3: 53-58. / Khatkov I.E., Matveev N.L., Gurchenkova E.Y. Technical peculiarities of one-time operations at alimentary and constitutional obesity. *Endoscopicheskaya Khirurgiya*, 2004, 3: 53-58.
4. Kinzl JF, Trefalt E, Fiala M, Biebl W. Psychotherapeutic treatment of morbidly obese patients after gastric banding. *Obes Surg*, 2002, 12(2): 292-9.
5. Vella M, Galloway DJ. Laparoscopic adjustable gastric banding for severe obesity. *Obes Surg*, 2003, 13(4): 642-8.