



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 17

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В ПОЛИКЛИНИКЕ

Розулип

Розувастатин

ЛЕГКО НА СЕРДЦЕ
ОТ ЧИСТЫХ СОСУДОВ

Розулип®

5 мг
Розувастатин

5

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Розулип®

10 мг
Розувастатин

10

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Розулип®

20 мг
Розувастатин

20

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Краткая инструкция по медицинскому препарату Розулип®

Регистрационное удостоверение: ЛП-000799. **Торговое название препарата:** Розулип®. **Международное непатентованное название:** розувастатин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг розувастатина. **Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор. **Показания к применению:** Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными. Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и ЛПНП. Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, артериальная реваскуляция) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая начальная доза препарата Розулип для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг один раз в сутки. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена. Для лечения пациентов старше 65 лет и пациентов азиатской расы, рекомендуемая начальная доза 5 мг. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Особые указания:** При применении препарата Розулип в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек. При применении препарата Розулип во всех дозах, особенно более 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза. Следует информировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Для ознакомления со всеми особыми указаниями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Взаимодействие:** Циклоспорин. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина АУС розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, плазменная концентрация циклоспорина при этом не меняется. Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению АУС розувастатина на 20 % и С_{max} розувастатина на 30 %, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату.

Побочные действия: Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; очень редко - полинейропатия, потеря памяти. Со стороны пищеварительной системы: часто - запор, тошнота, боль в животе; нечасто - незначительное, бессимптомное, транзитное повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - панкреатит; неутраченная частота - диарея; очень редко - желтуха, гепатит. Со стороны кожи и подкожных структур: нечасто - кожный зуд, сыпь и крапивница; неутраченная частота - синдром Стивенса-Джонсона. Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у небольшого числа пациентов. В случае повышения концентрации КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить. Очень редко - артралгия. Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия. Очень редко - гематурия. Со стороны органов дыхания: кашель, одышка. Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы. Прочие: часто - астенический синдром; возможны нарушения функции щитовидной железы. **Код АТХ:** C10A A07. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому препарату.





Спектрацеф

Цефдиторен

пероральный цефалоспорин с высокой антипневмококковой активностью

Наиболее высокая активность* против *S.pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к β -лактамам, макролидам, хинолонам) в сравнении с другими пероральными β -лактамами ¹

Активность* в отношении *H.influenzae*, сравнимая с левофлоксацином ²

Краткая инструкция по препарату Спектрацеф

Торговое название/МНН: Спектрацеф/Цефдиторен.
РУ: ЛП-001420

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа:

Антибиотик – цефалоспорин.

Показания к применению:

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к цефдиторену микроорганизмами:

• инфекции верхних дыхательных путей: острый тонзиллофарингит, острый гайморит;

• инфекции нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония;

• неосложненные инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки: флегмона, инфицированные раны кожи, абсцесс, фолликулит, импетиго и фурункулез.

Способ применения и дозы:

Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды, предпочтительно после еды.

Рекомендуемая доза зависит от тяжести инфекции, исходного состояния пациента и потенциальных возбудителей инфекции.

Взрослые и дети старше 12 лет:

• Острый фарингит/тонзиллит, острый гайморит и неосложненные инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки: по 200 мг каждые 12 часов в течение 10 дней.

• Обострение хронического бронхита: по 200 мг каждые 12 часов в течение 5 дней.

• Внебольничная пневмония: по 200 мг каждые 12 часов в течение 14 дней. В тяжелых случаях рекомендуют дозу по 400 мг каждые 12 часов в течение 14 дней.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к цефдиторену, другим цефалоспорином или любому другому компоненту препарата. Тяжелые аллергические реакции на пенициллины и другие бета-лактамы антибактериальные препараты. Печеночная недостаточность класса С по Чайлд-Пью. Пациентам, находящимся на гемодиализе. Реакции гиперчувствительности к белку казеину в анамнезе. Первичная недостаточность карнитина. Детский возраст до 12 лет. Одновременное применение цефдиторена пивоксила и блокаторов H2-гистаминовых рецепторов.

Наиболее частые побочные эффекты ($\geq 1/10$, $\geq 1/100$):

Головная боль, диарея, тошнота, боль в животе, диспепсия, кандидозный вагинит. Полный список побочных эффектов смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Спектрацеф.

Условия отпуска: По рецепту.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Спектрацеф.

В случае развития нежелательных явлений, пожалуйста, сообщите о них по электронной почте safety@rpharm.ru, либо по телефону +7(495)956-79-37, добавочные 1126 или 1506, либо по факсу +7(495)956-79-38

* in vitro

Литература: 1. C. Clark et al. Activity of cefditoren against respiratory pathogens. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002; 50: 33-41 / Кларк К. и др. Активность цефдиторена против респираторных патогенов. Журнал антимикробной химиотерапии, 2002; 50: 33-41

2. G. Tempera et al. Antibiotic susceptibility of respiratory pathogens recently isolated in Italy: focus on Cefditoren. Journal of Chemotherapy 2010; 22 (3): 153-159 / Темпера Дж. и др. Антибиотикочувствительность респираторных патогенов, выделенных в последнее время в Италии: фокус на цефдиторене. Журнал химиотерапии, 2010; 22(3): 153-159

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «Р-Фарм»
Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д.19, корп.1
тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, www.r-pharm.com

meiji



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Спектрацеф



**медицинский
совет**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ



РЕКЛАМА

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ №17 (2016) В ПОЛИКЛИНИКЕ



**Без
кодирования**

**multi
pulse**

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

*Система Контур Плюс превосходит требования действующего стандарта ISO15197:2013, предъявляемые к точности.

Контур Плюс (Contour Plus)

Точность системы мониторинга гликемии Contour Plus (Контур Плюс) помогает принимать более правильные решения

Инновации облегчают самостоятельное тестирование

- **Мультиимпульсная технология** повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови¹
- **Передовая технология «Второй Шанс»** позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения
- **Возможность выбора режима работы (основного или расширенного)** удовлетворяет потребности каждого пациента в области измерения уровня гликемии

Точность, сравнимая с лабораторной^{2,3}

Технология «Без кодирования» предотвращает ошибки, связанные с введением неправильного кода

Программное обеспечение ГлюкоКонтро⁴ предоставляет возможность современного подхода к ведению дневника самоконтроля

¹ Мультиимпульсная технология – разработанная компанией Bayer* технология измерения уровня глюкозы в крови, основанная на многократном анализе образца крови для повышения точности результатов.

² Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Caswell M. et al. Diabetes Technol Ther 2015;3:1-7.

³ Does Technology allow for more? Analytical Evaluation of the CONTOUR® PLUS Glucose Meter. K. Slowinska-Solnica et al. Poster Abstracts, IFCC WorldLab, Istanbul, 22-26 June 2014.

⁴ Программное обеспечение ГлюкоКонтро не входит в комплект.

* В 2016 г. в результате приобретения подразделения Bayer Diabetes Care компанией Panasonic Healthcare Holdings была образована компания Ascensia Diabetes Care.

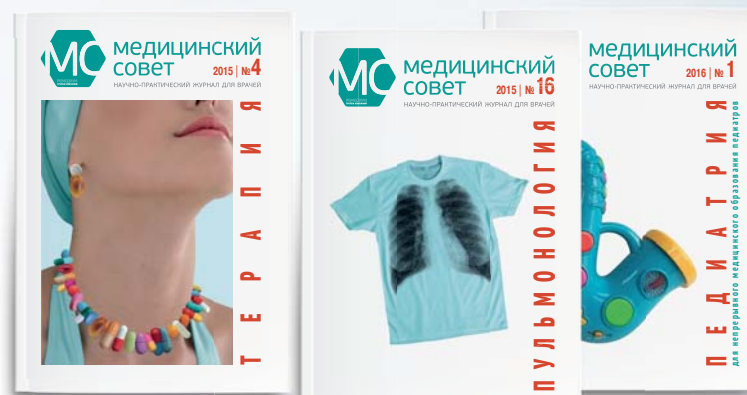
Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru



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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 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 «Руспресс»,
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-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2017 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

Язва? Гастрит?

НОВОБИСМОЛ®

висмута трикалия дицитрат

реклама



- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- Хронический гастрит и гастродуоденит
- Эрадикация *Helicobacter pylori*¹

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет:
1 таб. 3 раза/сут. и 1 таб. на ночь или по 2 таб.
2 раза/сут.

Детям в возрасте от 8 до 12 лет:
1 таб. 2 раза/сут.

Препарат применяется за 30 минут до еды. Курс лечения 4-8 недель.
1 Хеликобактер пилори

Детям в возрасте от 4 до 8 лет:
8 мг/кг/сут.; суточную дозу разделяют
на 2 приема.



obc pharm

РУ: ЛП-001879 от 01.06.2016; АО «ФП «Оболenskoe» www.obolenskoe.ru.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Необутин®

Тримебутин



УСТРАНЕНИЕ БОЛИ И СПАЗМА НОРМАЛИЗАЦИЯ МОТОРИКИ ЖКТ



- Синдром раздраженного кишечника
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость

Рег. удостоверение ЛП-003098 от 20.07.2015
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

obc pharm



№17 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4**■ КАРДИОЛОГИЯ****Ю.А. КАРПОВ, О.С. БУЛКИНА**

Европейские рекомендации по лечению дислипидемий – 2016. Липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами. . . 18

Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.М. ПЕТРОВА, В.В. ШАБАЛИН, Р.Р. РУФ, Н.В. ТОПОЛЬСКАЯ, А.А. КОСИНОВА, А.Ю. ШТРИХ
Какие препараты получают пациенты с артериальной гипертензией в реальной клинической практике? Структура антигипертензивных средств в крупном сибирском регионе. . . 24**■ НЕВРОЛОГИЯ****И.А. СТРОКОВ, А.С. ФОКИНА**

Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике 28

Н.В. ПИЗОВА

Инсомния у лиц пожилого возраста 34

А.Ю. ЕМЕЛИН

Терапия постинсультных когнитивных нарушений 38

■ БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР, АЛЛЕРГОЛОГИЯ**А.И. КРЮКОВ, Н.Л. КУНельская, Г.Ю. ЦАРАПКИН, Г.Н. ИЗOTOVA, А.С. ТОВМАСЯН, Ю.В. ЛУЧШЕВА**
Изучение эффективности и безопасности препарата Тонзилгон® Н в лечении хронического фарингита. 42**И.П. ШИЛОВСКИЙ**

Применение комбинированных препаратов в лечении респираторных вирусных инфекций. 45

Е.А. ШЕВЧИК, С.В. МОРОЗОВА

Школа оториноларинголога. Принципы лечения острого риносинусита 50

В.А. БУЛГАКОВА

К вопросу применения иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у детей. . . 56

Г.Н. НИКИФОРОВА, В.М. СВИСТУШКИН, К.Б. ВОЛКОВА
Новый пероральный цефалоспорин в лечении больных бактериальными инфекциями верхних отделов дыхательных путей 62**С.А. КАРПИЩЕНКО, Г.В. ЛАВРЕНОВА, О.А. КУЛИКОВА**
Особенности течения острого синусита у больных с хронической вазопатией 68**Е.П. ТЕРЕХОВА, Д.В. ТЕРЕХОВ**

Аллергический ринит: современные методы терапии 74

С.А. РЕБРОВА, Г.Р. СЕРГЕЕВА

Аллергический ринит: личный клинический опыт. 80

■ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**А.В. КРАВЧЕНКО**

Современные схемы антиретровирусной терапии 84

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**П.Л. ЩЕРБАКОВ, Т.Н. КАЛАЧНИЮК, А.А. АРХИПОВ**

Использование субцитрата висмута в эрадикационных схемах. . 90

Д.И. ТРУХАН

На приеме пациентка с синдромом раздраженного кишечника 95

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, В.Н. ЗОЛУТУХИНА, Т.Ю. ГРАЧЕВА

Место стимулирующих слабительных средств в терапии запоров. 100

■ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ**И.Р. ГАЗИЗОВА**

Другие грани митохондриального антиоксиданта в офтальмологии 106

■ РЕВМАТОЛОГИЯ**М.С. ЕЛИСЕЕВ**

Нимесулид в лечении острой боли в ревматологической практике: почему ниша по-прежнему занята 110

■ ГИНЕКОЛОГИЯ**И.В. КУЗНЕЦОВА**

Внутриматочные гематомы как причина осложненного течения беременности 114

Н.В. СЕЛЕДЦОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА

Эффективность и безопасность применения комбинации 17β-эстрадиол/дрозпиренон для менопаузальной гормональной терапии у пациенток с риском развития метаболического синдрома. 120

С.В. РИЩУК, Е.И. КАХИАНИ, Д.С. РОССОЛЬКО, Л.В. САВИНА, Т.А. ДУШЕНКОВА, Т.А. ДУДНИЧЕНКО

Урогенитальная эндогенная бактериальная инфекция и системная энзимотерапия 124

■ УРОЛОГИЯ**А.Д. КАПРИН, А.А. КОСТИН, С.В. ПОПОВ**

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли 133

■ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**Т.А. МЕЛЕШКЕВИЧ, М.Е. ШЕВЧЕНКО, Е.И. ЛУЧИНА, П.С. ПОПОВ, Г.А. СЛОНИМСКАЯ**

Самоконтроль – еще раз о самом важном 138

■ ПРАКТИКА**М.Г. ГАМБАРЯН**

Хронические респираторные заболевания и потребление табака. Обзор 144

■ ДИССЕРТАНТ**Э.В. ШИХИРМАН, К.В. ПУЧКОВ**

Липосакция в комплексном лечении выраженного ожирения 154

Н.А. ЛОМОВА, М.Б. ГАНИЧКИНА, А.А. ХАЧАТУРЯН, Д.А. МАНТРОВА, Н.Е. КАН, А.Е. ДОННИКОВ, В.Л. ТЮТЮННИК

Молекулярно-генетические предикторы врожденной инфекции при задержке роста плода. 156



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., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных 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, член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Наталия Марченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко
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-socket@remedium.ru
 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 21 ноября 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.



Добросовестный врач,
прежде чем назначить больному лечение,
должен узнать не только его болезнь,
но и привычки его в здоровом состоянии
и свойства тела.

Марк Туллий Цицерон

Уважаемые коллеги!

Никто не станет отрицать тот факт, что медицина не стоит на месте. Разрабатываются новые компьютерные технологии для реализации новых диагностических и лечебных подходов. Используются достижения молекулярной биологии, генетики, фармакологии для профилактики и лечения болезней, сохранения здоровья и трудоспособности людей.

Кроме того, сегодня врачи все более нацелены на персонализацию подхода к лечению больных в соответствии с индивидуальными особенностями его организма и течения патологического процесса. Позволим себе надеяться на то, что это станет стандартом отношения к больному и будет способствовать существенному сокращению смертности от большинства заболеваний.

Без сомнений, прогрессивная современная медицина требует высокой квалификации специалистов в каждой области. Врачи для практического здравоохранения ориентированы на непрерывное повышение своего профессионального уровня.

Мы предлагаем очередной выпуск номера «Медицинский совет. В поликлинике», по традиции посвященный актуальным вопросам медицины. Надеемся, представленные материалы будут интересны и полезны.

**Редактор
Наталья Марченко**

FDA ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПРЕДУПРЕДИЛА ОБ ОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ С ТЕСТОСТЕРОНОМ

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрила внесение поправок в инструкции по применению всех рецептурных препаратов, содержащих тестостерон. Согласно решению регулятора, в инструкциях будет акцентировано внимание на опасности для здоровья развития зависимости и неконтролируемого применения тестостерона и других анаболических-андрогенных стероидов. В обновленных информационных листах для пациентов будет указано, что злоупотребление препаратами с тестостероном связано с риском развития серьезных нежелательных реакций, особенно негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему и психическое состояние. В настоящее время рецептурные препараты с тестостероном применяются в качестве гормональной заместительной терапии для лечения мужчин с низким уровнем данного гормона. Вместе с тем стероиды с высокими дозами тестостерона часто используются спортсменами и бодибилдерами. В FDA подчеркнули, что прием слишком высоких доз гормона повышает риск серьезных негативных последствий для организма. Также при неконтролируемом использовании стероидов наблюдается синдром отмены, сопровождающийся депрессией, хронической усталостью, обезвоживанием, потерей аппетита, снижением либидо и бессонницей.



В ЕКАТЕРИНБУРГЕ ОБЪЯВИЛИ О ВИЧ-ЭПИДЕМИИ

Управление здравоохранения администрации г. Екатеринбурга официально объявило об эпидемии ВИЧ в городе, информирует РИА «Новости». По данным чиновников, в Екатеринбурге зарегистрировано 26 693 случая ВИЧ-инфекции, что составляет 1,8% населения города: инфицирован каждый 50-й житель. Кроме того, на учете стоят 774 ребенка, среди которых диагноз официально подтвержден у 342. В целом Свердловская область находится на первом месте в России по числу заболевших на сто тысяч населения, уточнили в администрации. Согласно опубликованным данным, в Екатеринбурге преобладает инъекционный путь заражения: из-за употребления инъекционных наркотиков ВИЧ было заражено 52% заболевших. Половым путем инфицировано было 46% пациентов. Сейчас рост заболеваемости происходит именно за счет полового пути передачи инфекции. Среди тех, кому поставлен диагноз ВИЧ, не только молодежь, но и люди в возрасте от 30 до 49 лет. Позднее мэр Екатеринбурга Евгений Ройзман заявил, что негативная ситуация с ВИЧ характерна для всей России. Цифры, зарегистрированные в столице Свердловской области, он объяснил тем, что в городе очень высокая выявляемость. «У нас сильные медики, у нас очень сильные программы именно по выявлению. В Екатеринбурге обследовано 23% населения. Между тем по России он не поднимается выше 15%. То есть у нас в полтора раза больше народу обследовано», – отметил Ройзман.



В РФ УТВЕРЖДЕНА СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С ВИЧ

Премьер-министр РФ Дмитрий Медведев подписал распоряжение об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. «Стратегией определены цель, задачи и основные направления противодействия распространению ВИЧ-инфекции на территории России, установлены целевые показатели ее реализации», – говорится в сообщении правительства. Результаты реализации стратегии будут оцениваться по показателю информированности населения в возрасте 18–49 лет по вопросам ВИЧ-инфекции и показателю разработки и внедрения межведомственных профилактических программ по сокращению ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков. По официальным данным, с 2006 г. в России отмечается ежегодный рост числа новых случаев ВИЧ-инфекции в среднем на 10% в год. С 1985 по 2015 г. в стране зарегистрировано 824 706 случаев выявления в крови антител к ВИЧ. В 2015 г. показатель охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию населения России составил 19,3% (около 30 млн человек), а показатель охвата лиц, зараженных ВИЧ и состоящих под диспансерным наблюдением, антиретровирусной терапией – 37,3% (216 981 человек).



ЭКСПЕРТЫ ПРИЗНАЛИ ДОБАВКИ С КАЛЬЦИЕМ БЕЗОПАСНЫМИ ДЛЯ СЕРДЦА

Биологически активные добавки (БАД) с кальцием безопасны для сердечно-сосудистой системы при условии их приема в рекомендованных дозировках. Об этом говорится в новом руководстве Национального фонда остеопороза США, пишет MedicalXpress. Новое руководство было разработано на базе метаанализа 31 исследования применения добавок с кальцием и его влияния на состояние сердечно-сосудистой системы участников. Результаты метаанализа были опубликованы в журнале Annals of Internal Medicine. Согласно представленным данным, БАД с кальцием не повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо. Тем не менее эксперты подчеркивают, что БАД с кальцием имеют свои побочные эффекты, и призывают пациентов соблюдать рекомендации врачей, принимать добавки с кальцием только в том случае, если в их диете наблюдается нехватка данного микроэлемента. Также необходимо отметить, что Национальный фонд остеопороза США получил грант на проведение данного обзора от компании Pfizer, занимающейся производством БАД. Ранее ученые из центра медицинских исследований им. Джонса Хопкинса провели исследование, результаты которого показали, что БАД с кальцием повышает риск образования бляшек в артериях. Данные, опубликованные в Journal of the American Heart Association, стали последним доводом в продолжительных спорах о пользе и вреде БАД. Авторы работы утверждают, что полученные ими результаты свидетельствуют о необходимости соблюдения осторожности в использовании БАД и предпочтительности здорового питания с обилием зелени, овощей и обогащенных круп.



МИНЗДРАВ ПРЕДСТАВИЛ ПРОЕКТ ЗАКОНА О БЮДЖЕТЕ ФФОМС НА 2017–2019 ГОДЫ

Минздрав России разработал проект Федерального закона о бюджете ФФОМС на 2017 г. и на плановый период 2018 и 2019 гг. Документ утверждает характеристики бюджета ФФОМС на 2017–2019 гг., которые будут учитывать социально-экономическое развитие страны. На сайте ведомства сообщается о том, что закон регламентирует тарифы, объемы поступления страховых взносов и основные категории плательщиков.

Бюджет ФФОМС был рассчитан исходя из численности граждан, застрахованных по ОМС: по состоянию на 1 апреля 2016 г. в систему ОМС входит 146,5 млн человек. В проекте прописано, что общий объем доходов бюджета Федерального фонда в 2017 г. составит 1 692,0 млрд руб., в 2018-м – 1 758,4 млрд, в 2019-м – 1 817,3 млрд.

Реализацию базовой программы ОМС планируется обеспечить за счет субвенций. В 2017 г. планируется дополнительно включить финансирование методов высокотехнологичной медицинской помощи. В целях поэтапного расширения перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемых в рамках программы ОМС, в 2017 г. за счет субвенции будет осуществляться финансовое обеспечение дополнительно 4 методов высокотехнологичной медицинской помощи.

Отдельно включено финансирование программы «Земский доктор». Так, с 2012 г. единовременные компенсационные выплаты получили 20,3 тыс. медицинских работников.



В МОСКВЕ БУДЕТ ВНЕДРЕНА СИСТЕМА НЕОТЛОЖНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

В 2017 г. правительство Москвы планирует внедрить систему неотложной психиатрической помощи. В настоящее время пилотный проект данной системы проходит в двух округах города, рассказал главный психиатр Москвы Георгий Костюк. По словам Г. Костюка, «речь идет о тех ситуациях, когда отмечается ухудшение состояния наших пациентов, но выраженность изменений не достигает степени, требующей экстренного реагирования. Прибытие бригады на вызов происходит максимум в течение двух часов». Если состояние пациента может повлечь опасность для него самого или окружающих, в таком случае нужны психиатрические бригады скорой помощи. Сейчас работает три подобные бригады, еще три появятся в Северном и Северо-Западном округах.

Кроме того, на базе городской поликлиники №121 начинается еще один пилотный проект – формируется психиатрический амбулаторный модуль для жителей района. Там будет и участковая служба, и дневной стационар.

По его словам, статистика заболеваемости в Москве ничем не отличается от показателей в других регионах России и мировых столицах. «Если говорить о таком всем известном заболевании, как шизофрения, то им страдает 1% населения всегда и везде. Самыми распространенными традиционно являются тревожные и депрессивные расстройства», – сказал Костюк.



КОГДА ДРУГИЕ НЕ РАБОТАЮТ¹

СКОРО
В НОВОЙ
УПАКОВКЕ



НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ
Препараты будущего – сегодня

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

ПОЛИЭФФЕКТ² ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА:

- Выводит токсины
- Заряжает антиоксидантами
- Активирует иммунитет³

Номер регистрационного удостоверения Р N002935/04 от 15.09.2009. Реклама

¹В период повышенной сезонной заболеваемости гриппом, ОРВИ, другими простудными заболеваниями, когда коллеги не выходят на работу. ²Тройная направленность действия препарата. ³Инструкция по медицинскому применению препарата.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СМ. ИНСТРУКЦИЮ

В США ОДОБРЕНА ВНУТРИВЕННАЯ ФОРМА КАРБАМАЗЕПИНА

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) зарегистрировала препарат кэрнексив (Carplexiv) компании Lundbeck – первую внутривенную форму противоэпилептического средства карбамазепина. Лекарственное средство предназначено для кратковременной замены пероральной терапии взрослых пациентов в случае, если прием таблетированной формы по каким-либо причинам невозможен. Согласно результатам исследований внутривенное введение карбамазепина несет дополнительные риски безопасности: повышается вероятность серьезных дерматологических реакций, включая токсический эпидермальный некролиз, а также вероятность развития апластической анемии и агранулоцитоза. В России карбамазепин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и используется как противосудорожное, противоэпилептическое, антипсихотическое, тимолептическое, нормотимическое и анальгезирующее средство.



ЖИТЕЛИ РФ СОКРАТИЛИ ПОТРЕБЛЕНИЕ БАД

За 9 месяцев 2016 г. продажи биологически активных добавок (БАД) в российских аптеках снизились на 3% в рублях, немного превысив 37,2 млрд руб. Об этом свидетельствуют данные IMS Health, проанализированные специалистами Remedium.

Стагнация отечественного рынка БАД касается в большей части добавок зарубежного производства. Спрос на отечественные БАД снижается более умеренными темпами по сравнению с импортными. Так, аптечная реализация российских БАД по итогам 9 месяцев 2016 г. снизилась всего на 0,2% в рублях и 1% в упаковках, тогда как продажи импортных добавок сократились на 7% в рублях и упаковках. Так, по итогам 9 месяцев 2016 г. средневзвешенная отпускная цена БАД импортного производства составила 284 руб. за упаковку, выпускаемые в России БАД более чем в два раза дешевле – 104 руб. за пачку.



РАЗРАБАТЫВАЕТСЯ ИНФОРМСИСТЕМА ДЛЯ АНАЛИЗА ЦЕН НА ЛС

В России могут быть установлены единые для всех госзаказчиков предельные цены на лекарственные препараты. Государственный преискуратор будет сформирован после анализа практики госзакупок – с 2018 г. они должны фиксироваться в единой информационной системе, пишет «Коммерсантъ». Создание информационной системы оценивается Минздравом в 70 млн руб. По замыслу разработчиков, в системе будет собрана информация о предложениях поставщиков, ценах и результатах аукционов и исполнения контрактов. Анализ собранных данных поможет установить единый подход к формированию начальной цены контракта на торгах, который распространится на всех заказчиков. Целью проекта является снижение разброса цен на госорганах по лекарствам на 60% в 2018 г., на 70% в 2019 г. и на 90% к 2025 г. Запуск информационно-аналитической системы в окончательном варианте должен состояться к 1 января 2018 г. Итоги ее работы должны быть представлены в правительство в докладе о рейтинге регионов по уровню цен на госорганах 1 апреля 2019 г.



ЗА ОТКАЗ НАЗНАЧИТЬ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ВРАЧАМ БУДЕТ ГРОЗИТЬ ДИСКВАЛИФИКАЦИЯ

С 2017 г. необоснованный отказ врача в назначении наркотических обезболивающих может стать причиной привлечения к административной ответственности вплоть до дисквалификации. Данное нововведение содержится в готовящихся изменениях в Кодекс административных правонарушений (КоАП), сообщила на пресс-конференции в ТАСС начальник управления лицензирования и контроля соблюдения обязательных требований Росздравнадзора Ирина Крупнова.

«В административном кодексе наказание врача за неназначение лекарственного препарата по показаниям отсутствует. Эта коллизия сейчас устраняется. В настоящее время находится на рассмотрении непосредственно изменения в КоАП, которые предусматривают со следующего года для врачей, нарушающих в данной части стандарты и порядка оказания помощи, меру административного наказания», – рассказала Крупнова.

Она добавила, что с 2014 г. произошли значительные изменения в законодательстве, при этом до сих пор не все медицинские учреждения привели свою деятельность в соответствие с федеральным законодательством и рекомендациями Минздрава. В свою очередь, начальник управления контроля за реализацией государственных программ в сфере здравоохранения Виктор Фисенко отметил, что в целом число обращений на горячую линию по вопросам неполучения наркотических обезболивающих сократилось в два раза. «За 9 месяцев 2015 года более 900 обращений на горячую линию были связаны с проблемами получения наркотических обезболиваний. За аналогичный период 2016 года количество обращений сократилось вдвое».



СОЗДАН ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛОГ СЕРДЦА, РАБОТАЮЩИЙ НА МИКРОСХЕМАХ

Исследователи Гарвардского университета создали полностью напечатанный на 3D-принтере прибор, управляемый микросхемами и способный полностью воссоздавать работу сердца. Этот аппарат не предназначен для трансплантации, его функция – воспроизводить работу настоящего сердца в лабораторных условиях, что позволит врачам получать достоверные данные о работе этого органа, сообщила пресс-служба университета. «Изготовление «органов на чипах» не только позволит легко изменять и подгонять системы под изучение работы конкретного организма за счет интеграции датчиков, но и существенно упростит сбор данных о работе нашего организма», – отметил автор исследования, научный сотрудник Гарвардского университета Ульрик Йохан Линд.

Компьютерные органы будут имитировать структуру и функции натуральных тканей и станут альтернативой традиционным опытам на животных. Пока изготовление таких систем дорого и трудоемко, так как в настоящее время для их производства используется многоступенчатый процесс литографии, а сбор данных требует микроскопии и высокоскоростную съемку. Печатающие органы на 3D-принтере позволят решить все производственные проблемы.



«НАЦИМБИО» ОБЕСПЕЧИЛА РЕГИОНЫ ПОЧТИ 48 МЛН ДОЗ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА

«Нацимбио» (входит в «Ростех») завершила выполнение государственного контракта с Минздравом, доставив в регионы 47 млн 800 тыс. доз вакцины против гриппа. Производство полного цикла вакцин расположено в России, более 60% иммунобиологических препаратов произведено предприятиями госкорпорации, говорится в официальном пресс-релизе, поступившем в редакцию Remedium.

«В этом году мы впервые должны перейти рубеж 40% вакцинации населения РФ от гриппа – это как раз тот уровень, который позволит управлять эпидемическим процессом, контролируя его», – заявил заместитель министра здравоохранения Сергей Краевой. Он добавил, что в 2006 г. было привито около 28 млн человек, при этом заболеваемость составила 355 на 100 тыс. населения. К 2015 г. объем вакцинации был увеличен до 40 млн человек, а заболеваемость гриппом снизилась в 10 раз (34 человека на 100 тыс. населения).

В текущем эпидемиологическом сезоне поставлялись вакцины Совигрипп, Гриппол и Гриппол Плюс (для иммунизации детей от 6 мес.), а также Ультрикс, Совигрипп, Гриппол и Гриппол Плюс (для иммунизации взрослых и детей от 6 лет).

В «Нацимбио» добавили, что по состоянию на 28 октября доставлено 99% вакцин для профилактики гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, кори, паротита, туберкулеза и краснухи. Входящие в «Ростех» предприятия обеспечивают поставку около 70% от общего объема вакцин для НКПП.



ВЮСАД ВЫПУСТИТ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

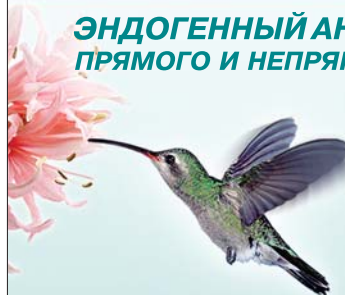
Компания ВЮСАД намерена в 2019–2020 гг. вывести на рынок оригинальный препарат для лечения анкилозирующего спондилита. В настоящее время в медицинских учреждениях России и Белоруссии проходят клинические исследования II фазы, сообщается в официальном пресс-релизе, поступившем в распоряжение Remedium.

В компании подчеркнули, что новый препарат BCD-085 будет поставляться на рынки России, СНГ, Юго-Восточной Азии, Африки, Латинской Америки. По итогам II фазы клинических испытаний будет принято решение об экспорте лекарства в Европу и США. «За первый год обращения препарат BCD-085 займет не менее 25% рынка биологических лекарственных средств для лечения хронических воспалительных заболеваний», – прогнозируют в ВЮСАД. Стоимость разработки лекарственного средства превышает 500 млн руб. без учета затрат на проведение клинических исследований. BCD-085 является моноклональным антителом, специфичным к интерлейкину-17. В России на настоящий момент зарегистрировано только одно моноклональное антитело к интерлейкину-17 для лечения больных активным анкилозирующим спондилитом (секукинумаб) производства швейцарской фармацевтической компании. Ожидается, что BCD-085 будет более доступным для российских пациентов по сравнению с другими лекарствами этого класса, поскольку препарат проходит весь цикл разработки и производства в России.



Берлитион® тиоктовая кислота

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312, 2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments, Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. 2004. Vol.21, P.114-121

Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольные проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

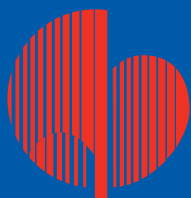
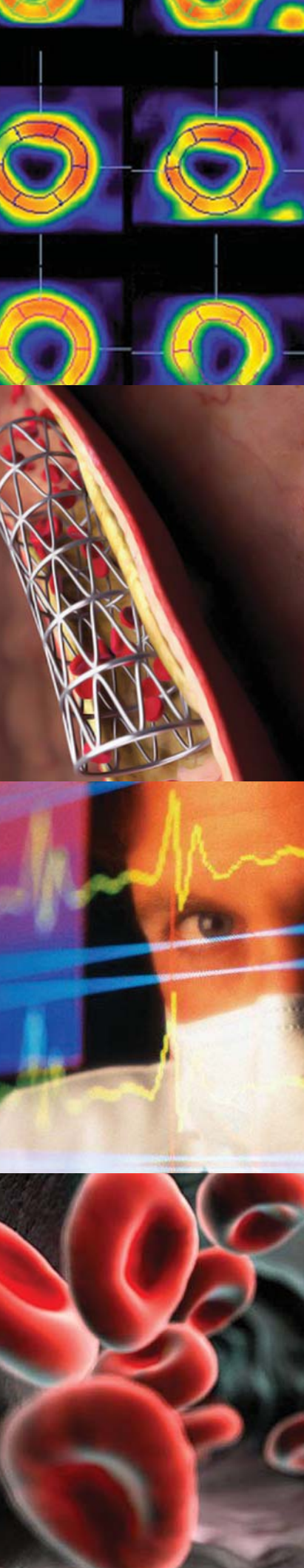
Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.



ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123317, Москва, Пресненская
набережная, д. 10
БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00,
факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

RU-Ber-02-2015, одобрено 21.10.2015 г.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

23 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 15 октября 2016 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

НЕХВАТКА СНА МОЖЕТ ПОВЛИЯТЬ НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА

Известно, что ожирение и сахарный диабет 2-го типа приводят к изменениям в кишечной микрофлоре. Исследователи из Университета Упсалы решили выяснить, что происходит с кишечными бактериями из-за недосыпания. В исследовании приняли участие 9 здоровых мужчин с нормальной массой тела. Добровольцы два дня подряд спали по 4 часа в сутки. Ученые не нашли убедительных доказательств того, что нехватка сна влияла на разнообразие микрофлоры кишечника. Однако они заметили другие изменения. В частности, в кишечнике у мужчин стало больше бактерий типа Firmicutes в соотношении с типом Bacteroidetes. Такие изменения происходят и при ожирении. Кроме того, специалисты обнаружили, что после нехватки сна у участников на 20% снизилась чувствительность к инсулину. Но это, скорее всего, не имело отношения к изменениям в микрофлоре кишечника.



К ЛЕТУ 2017 Г. ПОЯВИТСЯ РЕЕСТР ЛЕГАЛЬНЫХ ИНТЕРНЕТ-АПТЕК

Сайты интернет-продавцов лекарственных препаратов, не попавших в перечень легальных онлайн-аптек, будут закрываться во внесудебном порядке. Соответствующий реестр будет сформирован к лету 2017 г., сообщают «Известия».

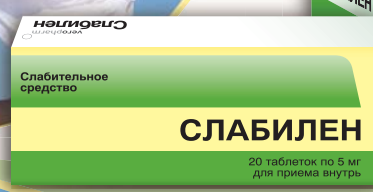
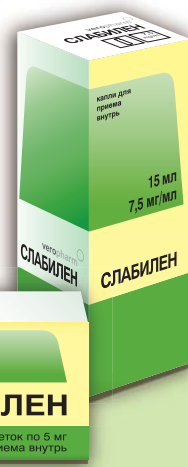
В дорожной карте подгруппы «Интернет + торговля», действующей при помощнике президента России Игоре Щеголеве, обозначены базовые принципы работы будущего закона, который упорядочит продажу лекарств дистанционным способом. Сайты поделены на две категории: интернет-аптеки, где можно лекарства приобрести, и онлайн-витрины обычных аптек, где товар можно выбрать и забронировать, но оплатить и забрать его нужно в стационарном аптечном пункте. Согласно документу, интернет-аптеки должны принадлежать организации, имеющей лицензию на розничную фармацевтическую деятельность. При этом территория доставки, указанная на сайте, должна совпадать с муниципальным образованием, на котором организация имеет реально действующую аптеку; если на сайте указан телефон call-центра, то его сотрудники, отвечающие на звонки покупателей, должны иметь фармацевтическое образование. Продажа дистанционным способом товаров, отпускаемых по рецепту врача, не разрешается до момента создания системы обмена данными «электронного рецепта» между врачом и аптечной организацией. Что касается онлайн-витрин, то они должны обеспечить приобретение товара только в аптеках, имеющих лицензию на розничную фармацевтическую деятельность. В случае нарушения требований ресурсы будут заблокированы Роскомнадзором. В проекте дорожной карты указано, что функции по проведению экспертизы сайтов на соответствие требованиям закона могут быть возложены на Минздрав, Росздравнадзор или специально созданную саморегулируемую организацию.

Дистанционная продажа лекарств в России запрещена с 1 июля 2015 г., когда в силу вступили принятые поправки в закон «Об охране здоровья». Сегодня в легальном поле существуют интернет-витрины аптек. На настоящий момент сайты, которые нарушают данный закон, можно заблокировать только по решению суда.



veropharm

СЛАБИЛЕН®
со стулом
нет проблем!



- Слабительное
- Пикосульфат натрия
 - самый высокий уровень доказательной эффективности среди стимулирующих слабительных¹ (пикосульфат натрия, сеннозиды, бисакодил);
 - пикосульфат натрия переносится лучше сеннозидов².
- 15 лет опыта применения в России
- Продается по доступной цене

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Слабилен от 31.12.2010 (капли) и от 16.06.2014 (таблетки)

Слабилен, пикосульфат натрия

Инструкция по медицинскому применению:

http://veropharm.ru/media/products/Manual_Slabilen.pdf

РУ №: ЛП-002500 от 16.06.2014 (таблетки). РУ № Р002911/01 от 15.08.2008 (капли) (продл. с 10.11.2014). На правах рекламы. VERSLA160861 от 06.10.2016

АО «ВЕРОФАРМ», 107023 Россия, Москва, Барабанный пер., 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28

¹ Ивашкин В.Т., Абдулхаков С.Р., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. РЖГК 2014 г.; 5: 69–75.

² Demeter P, Ujszászy L, Sike R, Tóth GT, Grenda A, Kiss GG, Novák J, Gurzó Z, Csiki Z. Comparison of the effectiveness and tolerability of the saccharosum-sennosid-B solution and sodium-picosulfate in preparation for colonoscopy. Prospective, multicenter, randomized study. Orv Hetil. 2003 Aug 10; 144(32):1587-90.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

НА РЫНКЕ ПОЯВИТСЯ ТЕСТ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АРТРИТА

Ученые из медицинской школы Уорикского университета представили новый диагностический тест, позволяющий выявить остеоартрит на ранней стадии, когда еще нет клинических проявлений заболевания. Группа исследователей под руководством доктора Найлы Раббани (Naila Rabbani) разработала тест, способный по образцу крови определить признаки начинающегося остеоартрита и дифференцировать заболевание от ранних стадий ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний суставов. Тест выявляет в плазме крови химическую сигнатуру поврежденных белков. Новый диагностический тест позволит на ранних стадиях определить характер воспалительного заболевания, следовательно, станет возможным как можно более раннее назначение терапии. При разработке теста были использованы образцы крови и спинномозговой жидкости пациентов с ранними и поздними стадиями остеоартрита, ревматоидного артрита и другими воспалительными заболеваниями суставов, а также здоровых добровольцев. Полученные образцы анализировались методом масс-спектрометрии, который позволил определить характерные паттерны повреждения белков.



В КИТАЙСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ПОЯВИЛИСЬ АВТОМАТЫ, ПРОДАЮЩИЕ ТЕСТЫ НА ВИЧ

Студенты, проходящие обучение в Юго-Западном нефтяном университете (Southwest Petroleum University, г. Нанчунь, Китай), теперь могут узнать, как у них обстоят дела со здоровьем, практически «не отходя от кассы». В вендинговых автоматах, которые обычно продают разнообразные снеки для быстрого перекуса, появились новые наборы, не связанные с употреблением пищи. Рядом с лапшой быстрого приготовления теперь лежат тесты для выявления ВИЧ. Стоимость набора, который содержит все необходимое для экспресс-анализа мочи, составляет около 4,4 долл. (чуть меньше 300 руб.). Инициатива по дополнению привычного ассортимента вендинговых автоматов принадлежит властям Китая, которые серьезно обеспокоены растущей заболеваемостью ВИЧ среди молодежи. Сейчас в стране около полумиллиона носителей вируса, и это число постоянно растет – среди студентов рост составил около 43%.



УЧЕНЫЕ ОБНАРУЖИЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ДЕПРЕССИИ

Врачи Массачусетского госпиталя заявили, что обнаружили 17 различных вариаций в 15 регионах генома, которые повышают риск развития депрессии. К таким выводам они пришли на основе анализа данных ДНК, собранных более чем у 300 тыс. человек. По данным амбулаторных наблюдений, около 10% людей обнаруживают симптомы, включающие постоянно плохое настроение, низкую самооценку, трудности в принятии решений и отсутствие энергии. Сравнивая частоту общих генетических вариаций людей с депрессией со здоровыми людьми, ученые обнаружили две области генома, одна из которых ранее была связана с эпилепсией и умственной отсталостью. Клинические данные по всему миру позволили определить остальные области генома, вариации которых вызывают депрессию. На сегодняшний день открытия ученых не могут способствовать диагностике или предсказанию депрессии, отметил автор исследования Рой Перлис, однако оно показывает, что болезнь имеет не только психологическую, но и биологическую основу. К сожалению, новые исследования не проливают свет на то, по каким генетическим параметрам распределяются подгруппы депрессии. Кроме того, вполне вероятно, что существует множество генетических вариантов, связанных с депрессией, которые еще не найдены. Однако результаты этих исследований помогут высчитать, как связаны генетические и экологические факторы заболевания.



ПРОТИВ ЗАПРЕТА АБОРТОВ ВЫСТУПАЮТ 70% РОССИЯН

Большинство жителей РФ считают, что женщина должна иметь право на аборт, и он не заслуживает общественного порицания. Согласно результатам опроса общества, проведенного ВЦИОМ, предложение по выведению аборт из системы ОМС не поддерживается населением. Лишь 4% опрошенных назвали аборты недопустимыми ни при каких обстоятельствах. «Предложение исключить аборты из системы обязательного медицинского страхования (ОМС) не нашло поддержки у населения: 70% высказались против (за – 21%), равно как и идея полного запрета на искусственное прерывание беременности для российских женщин: 72% считают это невозможным (согласны – 18%, среди мужчин – 26%, среди женщин – 12%)», – говорится в сообщении ВЦИОМ. Оказалось, что мужчины и молодежь более лояльны к данным предложениям, нежели женщины и пожилые люди. Вопрос искусственного прерывания беременности является не абстрактным, а близким для большинства женщин: каждая десятая участница опроса (9%) призналась, что делала аборт, еще у 57% есть близкие знакомые, имеющие такой опыт (среди мужчин – у 29%). Основной причиной, вынуждающей женщин к этому решению, считается плохое материальное положение (51%), причем те, кто знаком с проблемой лично или через знакомых, говорят о значимости данного фактора вдвое чаще остальных (62 против 39%). Личное нежелание иметь детей или рожать без мужа назвал каждый десятый опрошенный (11 и 10% соответственно). Наиболее веским основанием для принятия решения о прерывании беременности считается наличие угрозы здоровью и жизни женщины (60%). К числу наиболее распространенных ситуаций, при которых женщина должна иметь право выбора, опрошенные относят также сексуальное насилие (46%), бедность (37%), юный возраст (несовершеннолетие) девушки (26%), наличие трех и более детей (22%) и др. «Введение формального запрета на аборты вряд ли можно считать эффективной мерой в условиях, когда искусственное прерывание беременности воспринимается большинством как допустимое и оправданное. Прогнозируемые негативные эффекты принятия такого решения – развитие рынка теневых медицинских услуг по прерыванию беременности, увеличение размеров социального сиротства», – прокомментировала результаты опроса директор специальных программ ВЦИОМ Елена Михайлова.



РОСЗДРАВНАДЗОР СОГЛАСОВАЛ ПРОЕКТ ПОСТАНОВЛЕНИЯ ПО МАРКИРОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Пилотный проект по маркировке лекарственных препаратов прошел согласование в Росздравнадзоре, сообщил глава ведомства Михаил Мурашко на заседании Совета по открытым данным при правительственной комиссии по координации деятельности Открытого правительства.

Согласно документу, проект пройдет с 1 января по 31 декабря 2017 г. Целью эксперимента является определение эффективности и результативности разрабатываемой системы контроля за обращением лекарственных препаратов на территории РФ. В рамках пилотного проекта будет также определена необходимость изменений и дополнений в нормативные правовые акты РФ, регламентирующие сферу обращения лекарственных препаратов.

По словам главы Росздравнадзора, стоимость реализации проекта достаточно высока – более 15 млрд руб. Он добавил, что внедрение системы маркировки предполагается через 3 года.

Ранее руководитель Минпромторга Денис Мантуров заявил, что для маркировки лекарственных препаратов будет использован QR-код, т. к. он дешев и не влияет на стоимость медикамента. Тем не менее в согласованном законопроекте говорится о том, что речь идет о маркировке с использованием двухмерной матрицы данных (DataMatrix). За DataMatrix выступает и Ассоциация российских фармацевтических производителей (АРФП), поскольку данная маркировка активно используется в европейских странах.



МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ ПЕРЕДАЕТСЯ ПРИ ИКСИ

Результаты небольшого исследования, проведенного среди мужчин, рожденных благодаря вспомогательной репродуктивной технологии ИКСИ (введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки), показали, что пониженная концентрация сперматозоидов встречается чаще, чем в целом по популяции. В рамках исследования были проанализированы образцы спермы 54 мужчин, зачатых с помощью ИКСИ, и 57 мужчин из контрольной группы. Ученые из Брюссельского свободного университета выяснили, что у участников из ИКСИ-группы концентрация сперматозоидов была почти в 2 раза ниже. При этом сперматозоиды у мужчин, зачатых с помощью ИКСИ, были на две трети менее подвижными.



КАШЕЛЬ РАЗНЫЙ, А ЛЕЧЕНИЕ ОДНО

С наступлением холодного времени года повышается заболеваемость респираторно-вирусными заболеваниями, гриппом, учащаются обострения хронических болезней дыхательных путей. Самым распространенным симптомом, вызывающим беспокойство специалистов и нарушающим привычный образ жизни пациентов, является кашель. По статистике, на кашель жалуются около 20% всех заболевших острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) [1]. Для постановки правильного диагноза заболевания и выбора тактики лечения важно определить характер кашля – продуктивный (сухой или влажный), время возникновения (ночной или дневной), длительность (острый, подострый, продолжающийся или хронический) [2]. В первые дни заболевания ОРВИ пациента обычно мучает изнуряющий сухой кашель, однако в течение нескольких дней сухой кашель сменяется влажным – отделяется мокрота и происходит откашливание. Но часто, при прогрессировании воспалительного процесса кашель затягивается, что приводит к присоединению бактериальной флоры с развитием осложнений, таких как пневмония, тяжелые обострения бронхиальной астмы, хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких, ухудшающих течение болезни и требующих госпитализации пациентов. Для предотвращения серьезных осложнений необходим рациональный подход к применению противокашлевой терапии, выбор эффективных и безопасных лекарственных средств, что определяется особенностью механизма действия используемых препаратов. Среди таковых выделяют собственно противокашлевые средства (центрального и периферического действия), препараты с опосредованным противокашлевым эффектом (бронхорасширяющие, противовоспалительные, противоаллергические, противоотечные и др.) и комбинированные препараты. Сегодня широкое практическое применение приобрел инновационный комбинированный препарат Ренгалин® с противокашлевым, бронхолитическим и противовоспалительным действием, оказывающий терапевтический эффект на любой стадии инфекционно-воспалительного процесса. Ренгалин® разработан на основе релиз-активных антител к брадикинину, гистамину и морфину. Релиз-активные препараты оказывают модифицирующее влияние на молекулы-мишени, к которым образованы данные антитела [3]. Клиническая эффективность Ренгалина реализуется благодаря сочетанному влиянию трех компонентов на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также на активность воспалительного процесса в респираторном тракте [4]. Согласно результатам ряда исследований по оценке эффективности и безопасности, Ренгалин® продемонстрировал хорошую переносимость без проявления нежелательных эффектов. Препарат оказывает комплексное действие при лечении кашля различного характера, уменьшая потребность пациентов в жаропонижающих препаратах и деконгестантах, хорошо сочетаясь с другими лекарственными средствами [5–8].

Источники:

1. Рябова М.А. Кашель – междисциплинарная проблема: взгляд оториноларинголога. *Справочник поликлинического врача*, 2010, 11: 57-61.
2. Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. *РМЖ*, 2013, 8: 278.
3. Геппе Н.А. и соавт. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клини-

- ческого исследования. *Антибиотики и Химиотерапия*, 2014, 59(7–8): 16–24.
4. Карпова Е.П. Новое решение проблемы выбора препарата для патогенетически обоснованной терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2015, 10(6): 61–67.
5. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. *Бюл. экпер. биол. и мед.*, 2012, 7: 62–67.
6. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза.

- Успехи физиологических наук, 2013, 44 (3): 54–76.
7. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*, 2014, 1: 40–43.
8. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. и др. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания. *РМЖ*, 2016, 24(3): 130–135.



МИНЗДРАВ РАЗРАБОТАЛ НОВЫЕ ВРЕМЕННЫЕ НОРМЫ ПРИЕМА ПАЦИЕНТОВ

В начале 2017 г. начнут действовать новые нормы по продолжительности врачебного приема. Согласно разработанным Минздравом правилам, на одно посещение эндокринолога отводится 19 мин, кардиолога – 24 мин, а стоматолога-терапевта – 44 мин. В Минздраве сообщили, что типовые нормы будут носить рекомендательный характер. В проекте приказа министерства говорится, что на посещение врача-специалиста с профилактической целью отводится 60–70% от утвержденной нормы. В ведомстве подчеркнули, что из-за различий в плотности, половозрастного состава населения и уровня заболеваемости нормы времени при оказании медицинской помощи в субъектах РФ могут увеличиваться. Например, на Крайнем Севере, где плотность населения составляет 2,5 человека на квадратный километр, кардиолог будет принимать на 3,6 мин дольше, эндокринолог – на 2,9 мин, а стоматолог – на 6,6 мин.



КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В БОРЬБЕ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИНСУЛЬТА

Ежегодно регистрируется около 15 млн случаев инсультов по всему миру. В России инсульт занимает второе место после инфаркта миокарда в структуре смертности и остается одной из самых частых ее причин – более 450 тыс. новых случаев в год^{1,2}. Около 30% инсультов приводят к летальному исходу в остром периоде заболевания. В течение последующего года умирают еще 10–15% больных³.

Для обеспечения эффективной реабилитационной терапии необходима работа мультидисциплинарной команды врачей, состоящей из неврологов, нейрохирургов, ортопедов, психиатров, психологов, ревматологов. Их деятельность направлена на разработку и реализацию комплексной программы лечения с учетом медицинских, социальных, эмоциональных и профессиональных аспектов пациента.

Крайне важным подходом является оптимальная терапия, в состав которой в т. ч. должны входить препараты с нейропротекторным действием. Концепция применения нейропротекции направлена на то, чтобы спасти клетки мозга и прекратить распространение зоны инфаркта на еще жизнеспособные клетки ишемической полутени – пенумбры.

Комплексным препаратом в лечении пациентов, перенесших инсульт, является Актовегин. В настоящее время завершено крупнейшее мультицентровое исследование ARTEMIDA по эффективности и безопасности применения препарата у больных в остром периоде ишемического инсульта с целью предотвращения развития когнитивных нарушений в постинсультном периоде. Актовегин обладает комплексным полимодальным механизмом действия при острой и хронической ишемии головного мозга. Препарат значительно улучшает функциональное состояние клеток и повышает их шансы на выживание в условиях недостаточного кровоснабжения.

¹ Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема. Русский медицинский журнал. 2005. 13. 12: 807–815.

² Bogousslavsky J. The global stroke initiative, setting the context with the International Stroke Society. J Neurol Sci. 2005. 238. Suppl. 1. IS.166.

³ Гусев Е.И., Бурд Г.С., Гехт А.Б. и др. Метаболическая терапия в остром периоде ишемического инсульта. Журн. невропатол. и психиатрии. 1997. 10: 24–28.



ЮБИЛЕЙНАЯ ПРЕМИЯ RUSSIAN PHARMA AWARDS 2016 – ПОЛМИЛЛИОНА ВРАЧЕЙ ВЫБЕРУТ ЛУЧШИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ 2016 ГОДА!



1 декабря 2016 г. состоится пятая ежегодная премия в области фармации и медицины Russian Pharma Awards 2016, которая определит лучшие фармацевтические препараты уходящего года. Крупнейшая в мире социальная сеть для врачей «Доктор на работе» выступила организатором премии. Более 500 тыс. практикующих врачей путем анонимного голосования в профессиональной сети определяют победителей в различных номинациях. В этом году экспертный совет составил дайджест номинаций за 5 лет существования премии, в которых будут представлены лучшие медикаменты из разных областей и направлений фармации.

Премия Russian Pharma Awards зарекомендовала себя как независимая процедура выбора лучших медицинских препаратов с точки зрения практикующих врачей, без мнения которых невозможно представить успешное развитие фармацевтического рынка. За 5 лет существования Russian Pharma Awards было вручено 175 наград в 65 номинациях.

Являясь ведущим показателем качества того или иного лекарственного средства, премия становится все более значимой и выходит за рамки медицинского сообщества, привлекая внимание не только специалистов, но и рядовых потребителей, а лидеры фармацевтической отрасли отмечают ее ценность и уникальность. «Признание врачей для нас – это самая ценная награда. Она позволяет нам быть уверенными в том, что мы делаем верное дело и движемся в верном направлении», – отмечает Садык Гусниев, менеджер по продукту компании Bayer.

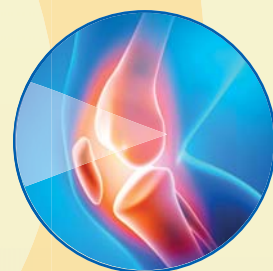
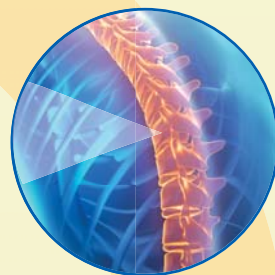
Справка

ООО «Доктор на работе» – крупнейшая в мире профессиональная русскоязычная социальная сеть для врачей и фармацевтов. На данный момент www.doktornarabote.ru насчитывает более 500 тыс. пользователей, составляющих чуть больше 60% всех российских врачей. В этом году премия состоится при поддержке фармацевтических компаний, таких как «Гедеон Рихтер» и «Ниармедик».

Контакты для СМИ:

Миронов Дмитрий, PR-агентство TM-Communications
✉ Dm@tm-comm.ru ☎ 8-968-409-89-41





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

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

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

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

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

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

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

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

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

РУКА ОБ РУКУ

Сахарный диабет является фактором риска при инсульте и серьезно осложняет его прогноз.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сахарным диабетом (СД) страдает 8,5% населения. К 2030 г. он выйдет на 7-е место среди причин смерти. СД не только опасен сам по себе – он является фактором риска развития инсульта. Поэтому больные диабетом должны получать не только сахароснижающие препараты, но и лечение, направленное на профилактику сердечно-сосудистых событий.

ДИАБЕТ КАК ФАКТОР РИСКА

Инсульт – это всегда осложнение одного, чаще нескольких заболеваний, объединенных понятием «факторы риска». Одним из таких доказанных факторов риска является СД. У людей старше 40 лет острое нарушение мозгового кровообращения на фоне СД возникает в 1,5–2 раза чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием. А в возрасте до 40 лет эта цифра вдвое выше. При длительном стаже (10–15 лет) диабета риск развития инсульта многократно повышается. *«Сахарный диабет – очень коварное заболевание, его негативное влияние может сказаться на течении инсульта в любой момент. Длительно существующий диабет сам по себе запускает процессы, приводящие к инсульту. А когда инсульт уже случился, диабет сильно его утяжеляет, провоцируя отек мозга и расширение зоны нарушенного кровообращения, – комментирует научный сотрудник НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, эксперт Федерального социального-образовательного проекта «Стоп-инсульт» Татьяна Харитоновна.* – *Более того, пластичность мозга у диабетиков резко снижена и восстановление после инсульта в этой группе пациентов занимает в 2–3 раза больше времени по сравнению с теми, у кого диабета нет».*

При СД существует даже не один, а два механизма, которые могут привести к ишемическому инсульту и осложняют его прогноз. Во-первых, СД значительно утяжеляет атеросклероз сосудов и приводит к его раннему прогрессированию. Магистральные артерии головы, – сонные и позвоночные, – при СД поражаются атеросклерозом очень часто. Чем тяжелее декомпенсация СД, тем больше выражен атеросклероз внутренней сонной артерии, особенно у молодых пациентов. Таким образом, сосуды сорокалетнего пациента с диабетом по своему состоянию будут соответствовать возрасту 70–80 лет. Прогрессирование атеросклероза приводит к постепенному сужению просвета крупных сосудов и его повреждению. Это провоцирует образование тромба в этом изъязвленном месте. И если он образовался и не до конца закрывает просвет сосуда, то возникает хроническая ишемия определенного участка, кровоснабжаемого данным сосудом (приводит к дисциркуляторной энцефалопатии и деменции). А если в этом месте, где на атеросклеротической бляшке образовался тромб, возникает

его частичный отрыв, то тогда уже происходит эмболия и, соответственно, инсульт. Или если тромб в процессе роста закрыл весь просвет сосуда, то тоже нарушает кровоснабжение и возникает инсульт.

Второй механизм – это хроническое повреждение мелких сосудов из-за постоянного воздействия на сосудистую стенку повышенных концентраций глюкозы. Сосуды становятся ломкими, их стенка утолщается, кровь с трудом проходит через суженный просвет, а кислород и питательные вещества плохо проходят через утолщенную стенку к клеткам мозга. При малейшем увеличении вязкости крови, например, во время активной физической работы, может развиться нарушение мозгового кровообращения, то есть инсульт, на территории, кровоснабжаемой такими измененными сосудами.

У больных СД инсульт чаще возникает днем в период активности на фоне повышенного артериального давления. И протекает он тяжелее: более выражен отек головного мозга, выше смертность (она превышает 40%, что выше среднего показателя в основной группе населения).

При геморрагическом инсульте у пациента с диабетом летальность составляет 80–100%. Тяжесть инсульта значительно усугубляется разрегулированием обмена веществ, происходит декомпенсация диабета, причем уровень глюкозы крови плохо поддается коррекции, в т. ч. инсулином. У половины больных наблюдаются длительные коматозные состояния. Свою лепту вносят как сопутствующие заболевания и осложнения СД (инфаркт миокарда, нефропатия), так и обширность очагов поражения мозга.

Лечение любого, даже не очень тяжелого инсульта при СД осложняется тем, что одновременно нужно бороться и с инсультом, и с декомпенсацией СД. *«Даже если удалось справиться с проявлениями инсульта, в остром периоде больного могут подстерегать другие смертельные осложнения декомпенсированного диабета, такие как почечная недостаточность или инфаркт миокарда», –* отмечает Татьяна Харитоновна. По ее словам, даже после выписки из больницы нельзя считать, что опасность полностью миновала: повторный инсульт у пациентов с СД случается в 2–5 раз чаще, чем в общей популяции. Однако тщательный контроль проявлений СД, таких как повышенный уровень глюкозы в крови и избыточное накопление холестерина, может значительно уменьшить риски сосудистых событий.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Лечение диабетиков, перенесших инсульт, всегда должно быть комплексным, ведь у пациентов, длительно страдающих СД, имеются и другие поражения внутренних органов.

При лечении больных с инсультом, страдающих СД, очень важна тщательная и постоянная коррекция уровня сахара крови. Вторым важнейшим направлением является антитромбоцитарная терапия.

Существует несколько групп препаратов, которые могут способствовать улучшению состояния сосудистой стенки. Лекарственные препараты должен подбирать врач, так как они могут оказывать влияние на уровень сахара крови.

Стоит помнить, что результат любого лечения может свести на нет недостаточное внимание к своему здоровью, особенно при наличии такого тяжелого хронического заболевания, как диабет.

Для всех людей с СД важно:

- ✓ не пропускать приемы пищи,
- ✓ следить за своим весом,
- ✓ ограничивать потребление соли с целью поддержания нормальных показателей артериального давления,
- ✓ ежедневно выпивать не менее 1,5 литра воды,
- ✓ исключить или резко ограничить прием алкогольных напитков,
- ✓ подобрать адекватную диету и строго ее придерживаться.

При СД 2-го типа физическая нагрузка наряду с правильным питанием играет одну из главных ролей в процессе лечения. Стоит помнить, что физическая активность снижает потребность организма в инсулине. Несомненно, вид и объем физической нагрузки в каждом случае должен подобрать врач. Не стоит стремиться к интенсивным физическим упражнениям, они могут скорее навредить, чем принести пользу. Заниматься надо недолго, не более 15 минут, но регулярно. Рекомендуются ходьба, плавание и простейшие физические упражнения: приседания, подтягивания, наклоны в сторону. Наклоны вперед – только по рекомендации врача. Слишком высокие показатели (выше 11 ммоль/л) являются противопоказанием к любым физическим нагрузкам.

В любом случае занятия физкультурой и спортом требуют контроля уровня глюкозы в крови до и после выполнения комплекса упражнений. У людей с СД, получающих сахароснижающие препараты в таблетках или в виде инъекций, на фоне физической активности могут возникать приступы гипогликемии (пониженный уровень глюкозы в крови). Поэтому нельзя заниматься на голодный желудок и при гликемии < 5,5 ммоль/л. При себе всегда необходимо иметь продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, фруктовый сок). Регулярность, длительность и вид тренировок нужно индивидуально обсуждать с лечащим врачом.

Дополнительную информацию вы найдете на сайте Федерального социально-образовательного проекта «Стоп-инсульт». Статьи, интервью, обсуждения острых тем будут интересны как врачам, так и пациентам, их родственникам и людям из группы риска.



Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ) – некоммерческая организация, объединяющая на добровольных началах предприятия, организации, учреждения и иные юридические лица, занимающиеся научно-исследовательской и практической деятельностью в области диагностики, профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения. НАБИ ставит перед собой цель содействовать развитию научных исследований в этой сфере, повышать качество медицинской и социальной помощи больным, осуществление просветительской работы среди населения.

«Стоп-инсульт» –

Федеральный социально-образовательный проект, инициаторами которого являются НАБИ и Союз реабилитологов России при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Цель проекта – проведение на федеральном уровне масштабной информационно-просветительской кампании по борьбе с инсультом среди широкой аудитории, объединение усилий медицинского сообщества, представителей государственной власти и жителей в борьбе с этим заболеванием.

Официальный сайт проекта – www.stop-insult.ru.



Федеральный
социально-образовательный
проект
СТОП-ИНСУЛЬТ

Контакты для СМИ:

Юлия Грачиновская,
press@stop-insult.ru,

тел.: + 7-495-783-0826 #112 / +7-964-764-1075

XVI конгресс Европейского общества витреоретинальных специалистов (EURETINA-2016)

БУДУЩЕЕ УЖЕ СЕГОДНЯ

8–11 сентября 2016 г. в Копенгагене (Дания) состоялся XVI конгресс Европейского общества витреоретинальных специалистов. Особое внимание на конгрессе было уделено проблеме диагностики и лечения нарушения зрения вследствие диабетического макулярного отека (ДМО) и «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации («влажной» ВМД).

Макулярный отек, возникающий на фоне сахарного диабета (ДМО), – наиболее распространенная причина потери зрения у населения трудоспособного возраста. Согласно данным ВОЗ, по состоянию на 2014 г. в мире насчитывалось 422 млн больных сахарным диабетом [1]. По официальной статистике, в России в начале 2015 г. их было более 4 млн человек, что составило 2,8% населения страны [2]. Приблизительно 1/3 пациентов с сахарным диабетом страдают диабетической ретинопатией. Это заболевание регистрировалось у 34,7% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и 15,3% – с заболеванием 2-го типа [3]. Вместе с тем, согласно прогнозам, к 2030 г. частота заболеваемости диабетической ретинопатией при сахарном диабете возрастет примерно на 50% [4, 5]. При этом примерно у 1/3 пациентов с диабетической ретинопатией развивается ДМО и 1/3 из них имеют диагноз «клинически значимый макулярный отек» [6].

Нарушение зрения на фоне ДМО существенно снижает качество жизни пациентов. Приблизительно у 50% из них вследствие естественного прогрессирования заболевания в течение двух лет после постановки диагноза критически снижается острота зрения (на две и более строки по таблице ETDRS) – это влияет на способность выполнять такие ежедневные действия, как вождение автомобиля, чтение, приготовление еды и т. п.

Еще одной из ведущих причин необратимой потери зрения и слепоты среди населения в возрасте 50 лет и старше в развитых странах мира является ВМД – хроническое заболевание, при котором, так же как и в случае с ДМО, поражается центр сетчатки. В России заболеваемость «влажной» формой ВМД составляет 15 человек на 1 000 населения, причем в 60% случаев поражаются оба глаза, что ведет к первичной инвалидности у 11% лиц трудоспособного возраста и у 28% пожилых пациентов [7]. Это заболевание провоцирует снижение остроты зрения, яркости и контрастности цветов, искажение линий. При прогрессировании заболевания в центральной области сетчатки появляется полупрозрачное, а затем и полностью непрозрачное пятно, что не только существенно снижает зрение, но и затрудняет распознавание лиц и предметов.



Фото М. Тумар «Поле зрения»

Учитывая особую актуальность проблемы, в рамках конгресса EURETINA-2016 был проведен симпозиум «Терапия препаратами группы анти-VEGF: данные реальной клинической практики». В рамках симпозиума выступили профессор Т.И. Вонг (Сингапур), профессор Ф. Гьянчи (Великобритания), К. Велан (Общество по борьбе со слепотой «Fighting Blindness», Ирландия), доктор П. Бассфельд (руководитель по медицинским вопросам направления «Офтальмология» компании Bayer).

Профессор Вонг подчеркнул важность в практической работе данных клинического опыта. «Работники системы организации здравоохранения заинтересованы в увеличении количества исследований для оценки стоимости лечения и принятия решения о его возмещении, врачи общей практики заинтересованы в большей доказательной базе эффективности препаратов, ученые считают полезными данные реальной клинической практики для будущих исследований».

Профессор Ф. Гьянчи отметил основные принципы терапии ДМО и ВМД, основанные на данных клинической практики. В этом аспекте наиболее перспективными представляются препараты группы анти-VEGF, в частности афлиберцепт (Эйлеа®, зарегистрирован в России в 2016 г., РУ – ЛП-003544). Препарат представляет собой рекомбинантный гибридный белок, который состоит из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF R-1 и R-2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого IgG1, и имеет форму изотонического раствора для введения в стекловидное тело. Препарат действует как растворимый рецептор-ловушка, связывающий VEGF-A и плацентарный фактор роста (PLGF), и, таким образом, он может ингибировать связывание и активацию соответствующих VEGF-рецепторов. Согласно результатам международных многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследований с активным контролем (III фазы) VIVID, VISTA и VIVID East, VIEW 1 и VIEW 2, эффект афлиберцепта у пациентов с ДМО развивается уже после первой инъекции и не ослабевает с течением времени. У большинства пациентов на фоне применения афлиберцепта отмечалось значимое улучшение зрения на две строчки [8, 9].

В своем выступлении К. Велан указал на проблемы, которые наблюдаются при лечении пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации (трудности передвижения пациентов, неопределенное время лечения, боязнь инъекций в глаза и т. д.), и выразил надежду на то, что использование афлиберцепта позволит улучшить качество жизни пациентов.

Руководитель по медицинским вопросам направления «Офтальмология» компании Bayer доктор П. Бассфельд отметил, что «на данный момент наша программа по сбору данных реальной клинической практики включает в себя исследования, охватывающие более чем 20 000 пациентов из 15 стран, и мы планируем получить еще больше данных и аналитических выводов как в рамках этой программы, так и из независимых исследований». Особое внимание докладчик уделил исследованию RAINBOW.

RAINBOW – это четырехлетнее ретроспективное и проспективное обсервационное исследование. В рамках него проводится оценка данных, полученных в реальной клинической практике в 55 центрах по всей Франции при использовании препарата Эйлеа® у 593 пациентов с «влажной» формой ВМД, ранее не получавших лечение. Согласно промежуточному анализу данных 196 пациентов, получивших три загрузочные инъекции в течение менее чем 120 дней, среднее улучшение максимальной корригируемой остроты зрения (по таблицам ETDRS) составило +7,4 буквы ($p < 0,001$) через 52 недели по сравнению с исходным уровнем. При этом среднее улучшение максимальной корригируемой остроты зрения в буквах по таблицам ETDRS во всей популяции составило +6,2 буквы ($p < 0,001$). Кроме того, доля пациентов, у которых острота зрения улучшилась на 15 букв и более, в исследовании RAINBOW составила 25,0% по сравнению с 30,6 и 31,4% в предыдущих исследованиях VIEW 1 и VIEW 2 соответственно. Среднее снижение толщины центральной зоны сетчатки относительно исходного состояния составило $-108\mu\text{m}$ ($p < 0,001$) по сравнению с $-128,5$ и $-149,2$ в исследованиях VIEW 1 и VIEW 2 соответственно. Среднее количество инъекций в исследовании RAINBOW составило 6,3 по сравнению с 7,5 в исследованиях VIEW 1 и VIEW 2. Как отметил докладчик, «...наряду с ранее опубликованными результатами исследований данных реальной клинической практики, результаты исследования RAINBOW показывают, что Эйлеа® в течение длительного периода демонстрирует в повседневной клинической практике ту же эффективность, что и в рандомизированных клинических исследованиях».

Таким образом, промежуточные данные, полученные при использовании препарата афлиберцепт (Эйлеа®) в условиях реальной клинической практики у пациентов с «влажной» формой ВМД, подтверждают его эффективность. Монотерапия афлиберцептом при «влажной» форме ВМД обеспечивает такие же результаты в повседневной клинической практике, как и полученные в ходе рандомизированных клинических исследований, что особенно важно для пациентов и улучшения качества их жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23.
4. International Diabetes Federation. IDF Atlas 6th edition. 2013.
5. Wong TY et al. ARVO 2011. Poster 4818.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: 5th Edition. 2011; International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: 6th Edition. 2013. IDF Europe. www.idf.org/sites/default/files/idf-europe/IDF%20Toolkit_Backgrounder_FINAL.pdf. Accessed June 4, 2014.
7. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Модифицированная клиническая классификация ВМД. *Офтальмологические ведомости*, 2011, 4(4): 41-47.
8. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014 Nov, 121(11): 2247-54.
9. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*, 2015 Oct, 122(10): 2044-52.

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ – 2016

ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ЧРЕСКОЖНЫМИ КОРОНАРНЫМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ

В рекомендациях EAS/ESC 2016 по лечению дислипидемий применение статинов сохраняет свои ключевые позиции. При определении у больного очень высокого сердечно-сосудистого риска уровень ХсЛНП должен быть снижен менее 1,8 ммоль/л независимо от возраста и пола. При ОКС высокоинтенсивная терапия статинами должна быть назначена при отсутствии противопоказаний и с учетом риска осложнений сразу после поступления или в течение 1–4 дней независимо от исходного уровня ХсЛНП. Высокоинтенсивная терапия статинами означает назначение аторвастатина в дозе 40–80 мг или розувастатина в дозе 20–40 мг/сут. При ЧКВ у больных со стабильной стенокардией или с ОКС без подъема сегмента ST применяется стратегия назначения высокой дозы статина до процедуры. Цель лечения – достижение целевого уровня ХсЛНП или снижение от исходного на 50%. Повторное определение уровня ХсЛНП рекомендуется через 4–6 недель лечения. При недостаточной эффективности максимально переносимых доз статинов к терапии возможно добавление второго препарата: эзетимиба или ингибитора PCSK9. Добавление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в настоящее время не может быть рекомендовано в клиническую практику лечения больных после ОКС и чрескожных коронарных вмешательств. Приведен клинический пример лечения больного с атеросклерозом коронарных и брахиоцефальных артерий, направленного на ЧКВ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства, липидснижающая терапия, ХсЛНП, статины, высокоинтенсивная терапия статинами.

Y.A. KARPOV, MD, Prof., O.S. BULKINA, PhD in medicine

Russian Cardiology Scientific and Production Complex, Moscow

EUROPEAN RECOMMENDATIONS ON THERAPY OF DYSLIPIDEMIAS – 2016

LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

The EAS/ESC recommendations 2016 for therapy of dyslipidemia evidence that statin therapy retains its key positions. When determining a very high cardiovascular risk level in a patient the ChLDL should be reduced to lower than 1.8 mmol/l regardless of the age and gender. In ACS high-intensity statin therapy should be prescribed in the absence of contraindications and risk of complications immediately after admission or within 1–4 days regardless of the initial level of ChLDL. High-intensity statin therapy means prescribing of atorvastatin 40–80 mg or rosuvastatin at a dose of 20–40 mg/day. In PCI in patients with stable angina or ACS without ST-segment elevation the strategy of high dose of statin prior to the procedure is used. The treatment goal is the achievement of the target level of ChLDL or decrease from the original one by 50%. Re-determination of the ChLDL level is recommended after 4–6 weeks of treatment. If the maximum tolerated doses of statin therapy is insufficiently effective it's possible to add the second drug: ezetimibe or PCSK9 inhibitor. Adding omega-3 polyunsaturated fatty acids currently cannot be recommended in clinical practice of patient treatment after ACS and percutaneous coronary interventions. A clinical example of treatment of the patient with coronary and brachiocephalic arteries atherosclerosis aimed at PCI is provided.

Keywords: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, lipid-lowering therapy, ChLDL, statins, high-intensity statin therapy.

В структуре смертности нашей страны почти половина от всех фатальных исходов приходится на сердечно-сосудистые заболевания, главным образом на различные формы ишемической болезни (ИБС), включая острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Основной причиной ИБС является атеросклероз коронарных артерий, развитие и прогрессирование которого зависит преимущественно от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛНП) сыворотки крови, что обусловило целенаправленный поиск и разработку лекарственных препаратов, влияющих на содержание и

метаболизм липидов [2]. Среди групп медикаментозных средств, обладающих липидснижающим действием, статины оказались самыми эффективными препаратами, стабильно и значительно снижающими уровень ХсЛНП. В то же время были получены данные о том, что действие статинов выходит за рамки только снижения уровня липидов крови. Было показано, что лечение статинами сопровождается улучшением клинического течения ИБС, уменьшением риска развития фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [3].

В рекомендациях EAS/ESC 2016 по лечению дислипидемий, которые недавно были представлены на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов, выделяют 10 ключевых позиций, определяющих стратегию ведения лиц с риском развития атеросклероза и его осложнений [4]. Среди этих 10 позиций большинство относится к ХсЛНП и его снижению с помощью статинов.

Среди групп медикаментозных средств, обладающих липидснижающим действием, статины оказались самыми эффективными препаратами, стабильно и значительно снижающими уровень ХсЛНП

Указывается, что определение ХсЛНП следует использовать при скрининге и оценке риска; ХсЛНП является первичной целью для лечения, причем у пациентов с очень высоким риском (к ним относятся пациенты с диагнозом ИБС) необходимо снижать его до уровня $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл); статины обычно применяют в качестве первой линии терапии для достижения целевого уровня ХсЛНП, и их следует использовать в высшей рекомендованной дозе или максимально переносимой дозе для достижения цели; лечение статинами рекомендовано для пожилых пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием таким же образом, как и для пациентов молодого возраста; высокие дозы статинов следует назначить сразу после поступления всем пациентам с ОКС без противопоказаний или без непереносимости в анамнезе, независимо от исходного уровня ХсЛНП.

Статины. Статины уменьшают синтез холестерина в печени за счет ингибирования активности фермента HMG-CoA-редуктазы. Снижение внутриклеточной концентрации холестерина вызывает увеличение экспрессии рецепторов ХсЛНП на поверхности гепатоцитов и повышение захвата ХсЛНП из крови, что приводит к сниженной концентрации ХсЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, включая богатые триглицеридами (ТГ) частицы. Степень снижения ХсЛНП является дозозависимой и варьирует у разных статинов [5].

Также имеются значительные индивидуальные вариации снижения ХсЛНП на одной и той же дозе препарата [6]. Недостаточное снижение ХсЛНП на статинотерапию в клинических исследованиях и в реальной клинической практике отчасти связано и с плохой приверженностью терапии, однако оно также может быть обусловлено генетическими вариациями в генах, определяющих как метаболизм холестерина, так и поглощение и метаболизм статина в печени [7].

Статины – наиболее хорошо исследованный класс липидснижающих препаратов, имеет самую большую доказательную базу по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Было показано, что они достоверно снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность как при первичной, так и при вторичной профилактике у мужчин и у женщин во всех возрастных группах [4]. Также было продемон-

стрировано, что статины могут замедлять прогрессирование атеросклероза, а также, возможно, способствуют его обратному развитию.

Разработаны общие критерии для выбора любого препарата, в т. ч. статинов. К таким факторам относят клиническое состояние, сопутствующую терапию, переносимость препарата, локальные традиции назначения и стоимость.

Липидснижающая терапия у пациентов ОКС. Обоснованием для назначения липидснижающей терапии у больных ОКС являются результаты контролируемых клинических многоцентровых исследований [7–9] и метаанализа. Эти данные поддерживают рутинное раннее использование сразу назначенной, интенсивной и продолжительной терапии статинами [4]. Согласно рекомендациям высокоинтенсивная терапия статинами должна быть инициирована в течение 1–4-го дня госпитализации, при которой был установлен диагноз ОКС, с достижением целевого уровня ХсЛНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) или по меньшей мере 50%-ного снижения ХсЛНП, если исходный ХсЛНП находится между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл). Это назначение имеет I класс рекомендаций с уровнем доказанности Б, поэтому такое назначение должно быть выполнено у всех больных с диагнозом ОКС в отсутствие противопоказаний к статинам или без указаний на их непереносимость в анамнезе (табл. 1). Под высокоинтенсивной терапией статинами понимается назначение аторвастатина в дозе 40–80 мг или розувастатина 20–40 мг (табл. 2). Однако у отдельных групп пациентов ОКС с высоким риском развития нежелательных явлений следует обсудить возможность применения низкоинтенсивной статинотерапии на первом этапе болезни [4]. К ним относят пациентов старше 65 лет, с заболеваниями печени, хронической болезнью почек или при предполагаемом нежелательном сочетании с сопутствующей терапией. При хорошей переносимости в дальнейшем дозу статина следует увеличить, если не был достигнут целевой уровень ХсЛНП.

Недостаточное снижение ХсЛНП на статинотерапию в клинических исследованиях и в реальной клинической практике отчасти связано и с плохой приверженностью терапии, однако оно также может быть обусловлено генетическими вариациями в генах, определяющих как метаболизм холестерина, так и поглощение и метаболизм статина в печени

Интенсивность терапии также следует увеличить у тех пациентов [11], которые до развития ОКС получали статинотерапию низкой или средней интенсивности без указаний на непереносимость высокоинтенсивной статинотерапии или других обстоятельств, влияющих на безопасность [12, 13].

Деление различных режимов интенсивности статинотерапии в зависимости от выбора конкретного препарата и его доз приводится в таблице 2 из рекомендаций

Таблица 1. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий – 2016: пациенты с ОКС или ЧКВ

Инициация или продолжение терапии высокими дозами статинов сразу после поступления у всех пациентов с ОКС, не имеющих противопоказаний или непереносимости, независимо от исходных значений ХсЛНП	I	A
Если у пациентов после ОКС целевой уровень ХсЛНП не достигнут на наибольшей переносимой дозе статинов, необходимо рассмотреть возможность назначения эзетимиба в комбинации со статинами	Ila	B
Если целевой уровень ХсЛНП не достигнут на наивысшей переносимой дозе статинов и/или эзетимиба, можно рассмотреть назначение ингибиторов PCSK9 в дополнение к проводимой липид-снижающей терапии; либо в виде монотерапии или в комбинации с эзетимибом при непереносимости или противопоказаниях к статинам	Ilb	C
Липиды следует повторно оценить через 4–6 недель после ОКС для оценки достижения ХсЛНП целевого уровня (1,8 ммоль/л или не менее 50%) и наличия проблем с безопасностью с последующей коррекцией дозы при необходимости	Ila	C
При плановой ЧКВ и у пациентов с ОКСбпСТ необходимо рассмотреть назначение планового короткого курса или нагрузки статинами в высокой дозе перед проведением ЧКВ	Ila	A

АСС/АНА по контролю за холестерином крови с целью снижения сердечно-сосудистого риска, связанного с атеросклерозом у взрослых [14]. В подборе препарата и его дозы в достижении целевого уровня ХсЛНП также следует пользоваться *таблицей 3* из рекомендаций EAS/ESC 2016 г. по лечению дислипидемий [4].

Статины – наиболее хорошо исследованный класс липидснижающих препаратов, имеет самую большую доказательную базу по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом

Дальнейшее снижение ХсЛНП и дополнительные выгоды может обеспечить назначение эзетимиба в комбинации со статинами. Это было показано в исследовании the IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), в котором было рандомизировано в целом 18 144 пациента с ОКС (ИМ без подъема ST 47%, ИМ с подъемом ST 29% и нестабильной стенокардией 24%) и ХсЛНП <125 мг/дл (<2,5 ммоль/л) для приема либо эзетимиба 10 мг/симвастатина 40 мг, либо симвастатина 40 мг (симвастатин можно было титровать до 80 мг, если ХсЛНП был больше 79 мг/дл или 2,04 ммоль/л) [15]. В течение 7 лет наблюдения комбинированная первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, госпитализация с нестабильной стенокардией, коронарная реваскуляризация и инсульт) была значительно реже в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статинами (32,7 против 34,7%; отношение рисков 0,94 (95% доверительный интервал 0,89–0,99), $p < 0,016$). Исследование IMPROVE-IT было первым

исследованием, в котором была получена умеренно выраженная выгода в снижении сердечно-сосудистого риска при присоединении нестатинового липидснижающего препарата к статинам. Следует учитывать, что не все пациенты в контрольной группе получали высокоинтенсивную терапию статинами. Исходя из результатов этого исследования дальнейшее снижение ХсЛНП с помощью эзетимиба следует обсудить у пациентов с уровнем ХсЛНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) после перенесенного ОКС, несмотря на прием максимально переносимой дозы статина (*табл. 1*).

Ожидаемые в ближайшее время результаты исследований с применением нового класса липидснижающих препаратов ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), которые включали пациентов после ОКС или с очень высоким сердечно-сосудистым риском, позволят более точно определить их место в лечении этой группы, т. к. метаанализы исследований III фазы клинических исследований позволяют прогнозировать снижение степени риска [16, 17]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что можно получить дополнительное снижение уровня ХсЛНП в среднем на 60% за счет применения ингибиторов PCSK9.

Повторное определение липидных показателей рекомендуется через 4–6 недель после развития ОКС для того, чтобы определить, достигнут или нет целевой уровень ХсЛНП, и оценить безопасность терапии. При необходимости в терапевтический режим могут быть внесены изменения, включая присоединение второго препарата (эзетимиб и ингибитор PCSK9).

Таблица 2. Статинотерапия высокой, умеренной и низкой интенсивности (использовавшаяся в рандомизированных клинических исследованиях, которые оценивались советом экспертов) *

Высокоинтенсивная статинотерапия	Умеренно-интенсивная статинотерапия	Низкоинтенсивная статинотерапия
Ежедневный прием статинов ↓ЛПНП в среднем на $\geq 50\%$	Ежедневный прием статинов ↓ЛПНП в среднем на 30–50%	Ежедневный прием статинов ↓ЛПНП $< 30\%$
Аторвастатин (40**) – 80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторвастатин 10 (20) мг Розувастатин (5) 10 мг Симвастатин 20–40 мг*** Правастатин 40 (80) мг Ловастатин 40 г <i>Флувастатин XL 80 мг</i> <i>Флувастатин 40 мг</i> <i>2 раза в день</i> <i>Питавастатин 2–4 мг</i>	<i>Симвастатин 10 мг</i> Правастатин 10–20 мг Ловастатин 20 мг <i>Флувастатин 20 мг</i> <i>Питавастатин 1 мг</i>

Примечание. Название статинов и их дозы, которые обозначены жирным шрифтом, оценивались в рандомизированных клинических исследованиях, включенных в анализ и метаанализ CTT-2010, в т.ч. и CQ3. Все данные исследования продемонстрировали ↓ основных сердечно-сосудистых событий; статины и дозы, которые одобрены FDA, но не тестировались в исследованиях, выделены курсивом.

* Индивидуальный ответ на статинотерапию варьировал в ходе исследования, и также ожидается, что он будет варьироваться и в клинической практике.

** Доказательства только из одного клинического исследования: ↓ дозы при непереносимости аторвастатина 80 мг в исследовании IDEAL.

*** Хотя симвастатин 80 мг оценивался в клинических исследованиях, начало терапии в дозе 80 мг или титрование его до 80 мг не рекомендует FDA из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз.

Таблица 3. Статины: средняя ХсЛНП-снижающая эффективность в зависимости от дозы

Розувастатин	40	20	10	5	
Аторвастатин	80	40	20	10	
Симвастатин			40	20	10
Питавастатин			4	2	1
Ловастатин			80	40	20
Правастатин				80	40
Флювастатин				80	40
Снижение ХсЛНП, %	51–55	46–52	39–47	35–42	28–34

Добавление высокоочищенных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот привело к снижению смертности у пациентов после ИМ в одном исследовании (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)), однако не повлияло на клиническое течение в двух других недавно проведенных исследованиях с использованием современной профилактической терапии, основанной на доказательствах (большинство пациентов принимали статины), и, следовательно, не может больше рекомендоваться в клинической практике [18].

Липидснижающая терапия у пациентов, направленных на ЧКВ. В метаанализе 13 рандомизированных исследований, который включил 3 341 пациента, было показано, что как назначение статина в высокой дозе (длительность лечения до ЧКВ варьировала в исследованиях от 12 дней до однократного назначения) у пациентов, ранее не получавших статины, так и использование нагрузочной высокой дозы статина у пациентов, длительно принимающих статины, приводило к снижению риска перипроцедурного ИМ и частоты нежелательных событий в течение 30 дней после вмешательства [19–21]. Во всех этих исследованиях, кроме одного, ЧКВ выполнялось у пациентов со стабильной стенокардией или в плановом порядке у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В одном исследовании из включенных в метаанализ, где выполнялось первичное ЧКВ, было отмечено улучшение коронарного кровотока [21]. Таким образом, стратегию рутинного короткого назначения до ЧКВ или нагрузки (в случае длительного лечения) статином в высокой дозе следует применять при ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией или ОКС без подъема сегмента ST (класс IIa, уровень доказанности A) [4, 19–21]. Лечение статинами в высоких дозах в период подготовки или нагрузка статинами до первичной или отложенной коронарной ангиопластики у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST требует дальнейшего изучения [22]. Следует также отметить, что лечение статинами до коронарного вмешательства также является эффективным средством снижения риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения после коронарной ангиографии или вмешательства [23].

В качестве иллюстрации ведения пациента стабильной стенокардией, направленного на ЧКВ, приводим клиническое наблюдение.

В клиническом отделении ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ наблюдался пациент А, 57 лет, с диагнозом «I20.8. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия 2 ФК». Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Состояние после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием правой коронарной артерии стентом PROMUS Element 4 x 28 мм от 05.10.2016. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, 2-й степени, риск 4. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Гиперлипидемия 2 А тип. Диффузный пневмосклероз. Хронический гастрит, вне обострения. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, вне обострения.

При поступлении – жалобы на давящие боли слева от грудины при ускорении шага через 5 минут, проходящие после замедления темпа ходьбы; повышение АД до 160/100 мм рт. ст.

С 2009 г. отмечается повышение АД до 160/95 мм рт. ст., не лечился. В 2011 г. стал появляться дискомфорт в грудной клетке при нагрузке. Обследовался в одном из медицинских центров Москвы, где был установлен диагноз эссенциальной АГ. По данным проведенной коронарной ангиографии (КАГ): передняя нисходящая артерия (ПНА) – 40%-ный стеноз в среднем сегменте, диагональная артерия – 80%-ный стеноз в устье (артерия малого диаметра), интермедиарная ветвь – 40%-ный стеноз в среднем сегменте. СтрессЭхоКГ – проба на ИБС отрицательная. При УЗИГ брахиоцефальных артерий стенозов не выявлено. В анализах крови общий холестерин 5,53 ммоль/л, ХсЛНП 3,96 ммоль/л. Был рекомендован курс неинвазивной контрпульсации и прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот 1 г. Прошел курс неинвазивной контрпульсации, медикаментозную терапию не получал. В дальнейшем чувствовал себя удовлетворительно.

Исследование IMPROVE-IT было первым исследованием, в котором была получена умеренно выраженная выгода в снижении сердечно-сосудистого риска при присоединении нестатинового липидснижающего препарата к статинам

Год назад стали беспокоить боли в грудной клетке при ускоренной ходьбе. В июне 2016 г. при суточном мониторингировании ЭКГ выявлены депрессии сегмента ST до 2 мм. По данным стрессЭхоКГ на максимуме нагрузки развился приступ стенокардии, депрессия ST и расширение зоны гипокинезии по задней стенке левого желудочка (рис.). По данным УЗИГ брахиоцефальных артерий выявлены стенозы до 40–45%. Рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (Ацекардол) 100 мг, розувастатина (Розулип) 20 мг, бисопролола (Конкор) 1,25 мг, периндоприла (Престариум) 7,5 мг. Поступил для лечения и проведения КАГ в удовлетворительном состоянии, без клинических признаков сердечной недостаточности, ЧСС 60 уд/мин, АД 150/95 мм рт. ст. В анализах крови холесте-

рин – 4,35 ммоль/л; триглицериды – 1,36 ммоль/л; ХсЛВП – 1,15 ммоль/л; ХсЛНП – 2,58 ммоль/л.

Была усилена антиангинальная и гипотензивная терапия, увеличена доза Конкора до 5 мг, добавлен к лечению амлодипин (Тенокс) 2,5 мг. Назначен второй антиагрегант – клопидогрел (Плавикс) 75 мг; в течение 3 дней до КАГ и предполагаемой ангиопластики доза розувастатина (Розулип) увеличена до 40 мг.

Ожидаемые в ближайшее время результаты исследований с применением нового класса липидснижающих препаратов ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), которые включали пациентов после ОКС или с очень высоким сердечно-сосудистым риском, позволят более точно определить их место в лечении этой группы

При повторной КАГ выявлено значительное прогрессирование атеросклероза: стеноз в устье диагональной артерии 90%, окклюзия интермедиарной артерии, стеноз в проксимальном сегменте ПКА 70%. В проксимальном сегменте ПКА установлен стент Promus Element 4,0 x 28 мм, остаточный стеноз в месте установки стента 0%. Процедура прошла без осложнений. В отделении в последующем болей в грудной клетке не было. В заключении было указано, что при сохранении стенокардии и положительной нагрузочной пробы в будущем возможно проведение эндоваскулярного лечения диагональной и интермедиарной артерий.

После коррекции гипотензивной терапии АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст. В удовлетворительном состоянии выписан домой. Наряду с соблюдением

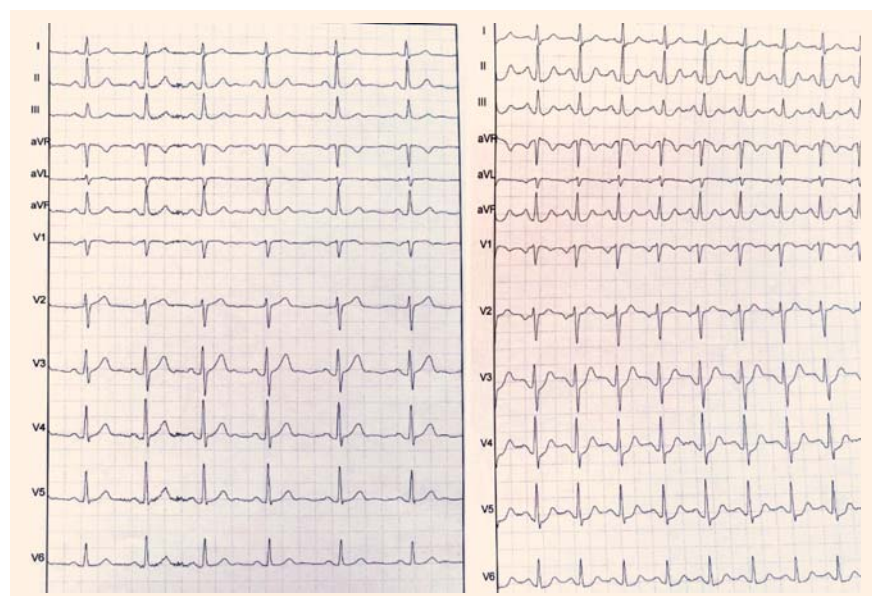
режима умеренной физической активности и диеты с ограничением жирных продуктов, рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии в течение года (ацетилсалициловая кислота (Ацекардол) 100 мг, клопидогрел (Плавикс) 75 мг); розувастатина (Розулип) 20 мг; бисопролола (Конкор) 5 мг; периндоприла (Престариум) 5 мг утром и 2,5 мг вечером; амлодипина (Тенокс) 2,5 мг; курсовой прием гастропротекторов (пантопразол 20 мг) осенью и весной по 4 недели.

Рекомендован контроль ЧСС, АД, уровня холестерина (в качестве цели ХсЛНП <1,8 ммоль/л), контроль уровня активности трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) через 1–2 месяца после выписки, затем при стабильном состоянии 1 раз в 12 месяцев.

Анализ этого клинического наблюдения показал, что при отсутствии мер по снижению сердечно-сосудистого риска у пациента значительно прогрессировал атеросклеротический процесс в коронарных артериях с появлением приступов стенокардии и в сонных артериях. Назначенная после обращения за медицинской помощью терапия привела к нормализации АД, однако сохранялись приступы стенокардии – спонтанные ишемические изменения как при мониторингировании ЭКГ, так и при нагрузочном тестировании с появлением новых локальных зон нарушенной сократительной функции левого желудочка. При подготовке к КАГ и ЧКВ, наряду с двойной

Лечение статинами в высоких дозах в период подготовки или нагрузка статинами до первичной или отложенной коронарной ангиопластики у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST требует дальнейшего изучения

Рисунок. ЭКГ пациента А, 57 лет, до (слева) и во время нагрузочной пробы (справа)



антиагрегантной терапией, была увеличена доза розувастатина до 40 мг за 3 дня до процедуры. В дальнейшем решено было дозу розувастатина оставить без изменений, т. к. полученный вскоре результат липидного профиля выявил недостаточное снижение ХсЛНП, только до 2,58 ммоль/л (целевой уровень в соответствии с рекомендациями должен быть меньше 1,8 ммоль/л). Как указывается в новых европейских рекомендациях по лечению дислипидемий, этот пациент соответствует случаю А (табл. 4), где в такой ситуации рекомендуется назначить максимальную дозу высокоинтенсивного статина (в приведенном примере розувастатина (Розулип) 40 мг), добиваясь снижения ХсЛНП меньше 1,8 ммоль/л. В дальнейшем рекомендуется определение липидных показателей через 4–8 недель после выписки. Если целевой уровень холестерина

Таблица 4. Рекомендации EAS/ESC 2016 по достижению целевого ХсЛНП: примеры

Пациент А	Очень высокий риск, ХсЛНП > 1,8 ммоль/л (> 70 мг/дл) на статине: цель < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)
Пациент В	Высокий риск, ХсЛНП > 2,6 ммоль/л (> 100 мг/дл) на статине: цель < 100 ммоль/л (2,6 мг/дл)
Пациент С	Очень высокий риск, ХсЛНП 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл) без лекарственной терапии: цель – снижение по меньшей мере на 50%
Пациент D	Очень высокий риск, ХсЛНП 2,6–5,2 ммоль/л (100–200 мг/дл) без лекарственной терапии: цель – снижение по меньшей мере на 50%
Пациент Е	Очень высокий риск, ХсЛНП > 3,5 ммоль/л (135 мг/дл) без лекарственной терапии: цель < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл)
Пациент F	Высокий риск, ХсЛНП > 5,2 ммоль/л (200 мг/дл) без лекарственной терапии: цель < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл)

на не будет достигнут, то в соответствии с рекомендациями следует рассмотреть присоединение эзетимиба 10 мг (класс рекомендаций IIA; уровень доказанности B).

Повторное определение липидных показателей один раз в год, главным образом для оценки приверженности терапии, которая у пациентов ИБС низкая.

Что касается вопросов безопасности терапии статинов, то в отсутствие исследований по этому вопросу имеется консенсус экспертов о выполнении анализов трансаминаз печени (АСТ, АЛТ) через 8–12 недель после начала терапии или изменения дозы препарата. Рутинное определение трансаминаз не рекомендуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ИБС, включая острые формы, и направленные на инвазивное лечение относятся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. В европейских рекомендациях по лечению дислипидемий 2016 г. сформулирована современная концепция ведения этой группы пациентов, направленная на замедление прогрессирования атеросклероза путем снижения ХсЛНП менее 1,8 ммоль/л с помощью высокоинтенсивных режимов статинотерапии, в т. ч. при необходимости в комбинации с другими липидснижающими препаратами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Росстат 2016. www.gks.ru.
2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015, 385: 1397-1405.
4. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999-3058.
5. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35: 139-151.
6. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 485-494.
7. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: JUPITER trial. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5: 257-264.
8. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711-1718.
9. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004, 292: 1307-1316.
10. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1405-1410.
11. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
12. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670-1681.
13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425-1435.
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2889-2934.
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397.
16. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1489-1499.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 727: 1500-1509.
18. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012, 308: 1024-1033.
19. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 558-565.
20. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*, 2011, 123: 1622-1632.
21. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2157-2163.
22. Kim JS, Kim J, Choi D et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 332-339.
23. Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med*, 2014, 127: 987-1000.

КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПОЛУЧАЮТ ПАЦИЕНТЫ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

СТРУКТУРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ В КРУПНОМ СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

Цель. Оценить частоту назначения различных групп антигипертензивных препаратов (АГП) в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) среди пациентов Красноярского края по данным Всероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. **Материалы и методы.** Исследовано 1 603 человека в возрасте 25–64 лет, отобранных путем систематической стратифицированной многоступенчатой рандомизации среди населения, прикрепленного к четырем поликлиникам г. Красноярска и Березовской районной больницы. Все включенные подвергались подробному анкетированию, офисному измерению артериального давления.

Результаты. Доля лиц, находящихся на монотерапии, составила 53,4%. Наиболее часто принимаемыми АГП, в т. ч. в составе комбинированной терапии, оказались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – в 51% случаев, бета-блокаторы – 28,9%, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 25,2%, диуретики – 23,2%, блокаторы кальциевых каналов (БКК) – 11,9%, препараты центрального действия – 2,0% и альфа-блокаторы – 0,4%. Бета-блокаторы чаще принимали лица молодого возраста – 38,1%, главным образом мужчины 25–34 лет (50,0%). Среди комбинаций АГП чаще всего встречалось сочетание ИАПФ + диуретик (6,8%), далее по частоте назначения следовали БРА + диуретик, бета-блокатор + диуретик, БРА + БКК, ИАПФ + БКК.

Заключение. Отмечено частое назначение ИАПФ и незначительное применение препаратов центрального действия. Настораживает высокий уровень применения монотерапии АГП у пациентов с АГ (53,4%), что может быть одной из причин относительно низкого показателя эффективности антигипертензивной терапии (31,6%). Неоправданно часто назначались бета-блокаторы молодым мужчинам с АГ в возрасте 25–34 лет.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, комбинированная антигипертензивная терапия.

Y.I. GRINSHTEIN, MD, Prof., M.M. PETROVA, MD, Prof., V.V. SHABALIN, PhD in medicine, R.R. RUF, N.V. TOPOLSKAYA, PhD in medicine, A.A. KOSINOVA, A.Y. SHTRIKH

Voyno-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

WHAT DRUGS DO HYPERTENSION PATIENTS TAKE IN CLINICAL PRACTICE? STRUCTURE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN A LARGE SIBERIAN REGION

Objective. To assess the frequency of prescribing of different groups of antihypertensive drugs (AHD) in the treatment of patients with arterial hypertension (AH) among patients of the Krasnoyarsk territory according to the Russian epidemiological studies ESSE-RF.

Materials and methods. 1,603 persons aged 25–64 years, selected through systematic stratified multistage randomization among the population attached to the four outpatient clinics of Krasnoyarsk and Berezovsky district hospital were studied. All included subjects were subjected to a detailed survey of office blood pressure measurements.

Results. The proportion of those on monotherapy was 53.4%. The most commonly accepted AHD, including in the combination therapy, were angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) – in 51% of cases, beta-blockers – 28.9 percent, angiotensin receptor blockers (ARBs) – 25.2%, diuretics – 23.2%, calcium channel blockers (CCB) – 11.9%, central action drugs – 2.0% and alpha-blockers – 0.4 percent. Beta-blockers often were taken by those of younger age – 38.1 per cent, mainly men aged 25–34 years (50.0 per cent). Among the combinations of AHD the most frequently encountered combination was ACEI + diuretic (6.8%), followed by the frequency of prescription by ARBs + diuretic, beta-blocker + diuretics, ARBs + CCB, ACE-I + CCB.

Conclusion. The frequent prescription of ACE inhibitors and insignificant use of central action is noted. The high level of violence of use of AHD monotherapy in patients with hypertension (53.4%) is alarming, which may be one of the reason for the relatively low efficiency of antihypertensive therapy (31.6 percent). Beta-blockers were indicated unreasonably often for young men with hypertension aged 25–34 years.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive drugs, combination antihypertensive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой один из наиболее важных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, мозговых инсультов и

почечной недостаточности. Количество больных АГ в общемировом масштабе оценивается на сегодняшний день более чем в 1 млрд человек, а к 2025 г. ожидается дополнительный прирост приблизительно на 60% [1]. Внедрение в клиническую практику положений современных между-

народных и отечественных рекомендаций по ведению АГ позволяет существенно улучшить клинические исходы. При этом если в европейских [2] и российских рекомендациях [3] в качестве препаратов первого ряда фигурируют 5 групп лекарственных средств (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА, блокаторы кальциевых каналов – БКК, диуретики и бета-блокаторы), то в американских (JNC 8, 2014) [4] и британских рекомендациях (NICE, 2011) из перечисленного ряда исключены бета-блокаторы по причине их меньшей эффективности [1, 5]. Во многих, но не во всех регистрах фиксируется значительно возросшая за последние годы частота назначения БРА, ИАПФ, БКК в качестве монотерапии и отмечается более частое предпочтение фиксированным комбинациям [1].

По данным репрезентативного исследования Girerd et al. [6], во Франции в 2012 г. частота назначения БРА среди лиц с АГ старше 35 лет составила 47% (увеличившись с 23% в 2002 г.), диуретиков – 42%, бета-блокаторов – 36%, БКК – 34%, ИАПФ – 23%. Данные китайских исследователей (включавших анализ выписанных рецептов по 59 госпиталям в 4 городах Китая) свидетельствуют о высокой частоте назначения в 2012 г. БКК (42,8%), БРА (28,3%) и существенно в меньшей степени – ИАПФ (13,3%), бета-блокаторов (10,8%) и диуретиков (4,8%) [7]. На этом фоне парадоксальным выглядит высокая частота назначения бета-блокаторов в Германии (по данным регистра DEGS1 2008–2011) – 54% [8]. В Российской Федерации, согласно многоцентровому фармакоэпидемиологическому исследованию ПИФАГОР IV, наиболее часто назначаемой группой антигипертензивной терапии (АГП) оказались ИАПФ (27,8%), далее, по убывающей – бета-блокаторы (21,7%), диуретики (15,7%), БКК (11,3%), БРА (10,7%) препараты центрального действия (ПЦД) – 23% и альфа-блокаторы – 0,1% [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить частоту назначения различных групп АГП в лечении больных АГ среди пациентов Красноярского края по данным Всероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включало в себя 1603 человека в возрасте 25–64 лет, отобранных путем систематической стратифицированной многоступенчатой рандомизации [10, 11] среди населения, прикрепленного к четырем поликлиникам г. Красноярска и Березовской районной больнице. Все включенные после подписания информированного согласия для участия в исследовании подвергались подробному анкетированию, офисному измерению артериального давления (АД). Анкета для опроса пациентов состояла из 12 модулей, разработанных на основе адаптированных международных методик, и включала вопросы о наличии у обследуемого АГ, в т. ч. об осведомленности о заболевании и приеме АГП.

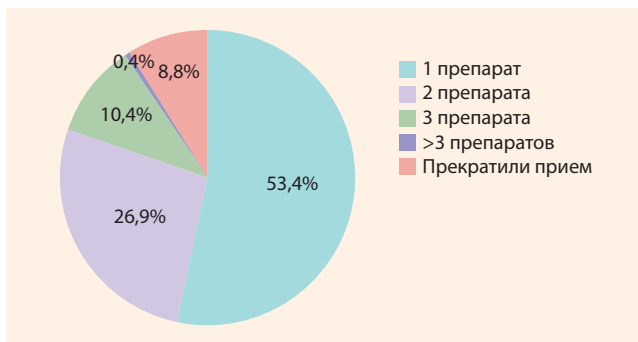
Уровень АД определяли путем двукратного измерения автоматическим тонометром Omron на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с интервалом между измерениями 2–3 мин. АГ считалась выявленной, если измеренное систолическое АД (САД) превышало 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) превышало 90 мм рт. ст. либо по результатам анкетирования выяснялось, что у обследуемого ранее обнаруживались высокие цифры АД и/или он принимал АГП. Статистическая обработка полученных данных проводилась в программах IBM SPSS v. 22 и LibreOffice Calc v. 5. Исследуемые показатели (доля гипертоников, принимающих АГП, эффективность лечения и контроль АД) оценивались в зависимости от пола, возраста, типа поселения и уровня образования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных в Красноярском крае в возрасте 25–64 лет АГП принимают 59,5% от всех гипертоников, из них лечатся эффективно 31,6%, что составляет 18,8% от всех лиц с повышенным АД.

Доля лиц, находящихся на монотерапии, составила 53,4% (рис. 1).

Рисунок 1. Доля пациентов, принимающих АГП в виде моно- и комбинированной терапии, а также прекративших прием в Красноярском крае (в %)



Частота назначения различных групп АГП в целом (как в составе моно-, так и комбинированной терапии), а также среди мужчин и женщин представлена на диаграмме (рис. 2). При этом наиболее часто принимаемыми АГП оказались ИАПФ – в целом в 51% случаев, далее следовали бета-блокаторы (28,9%), БРА (25,2%) и диуретики (23,2%). Существенно уступали по частоте назначения БКК – 11,9%. Крайне редко в схему антигипертензивной терапии входили ПЦД и альфа-блокаторы (2,0 и 0,4% соответственно), причем первые – исключительно у женщин, вторые – у мужчин.

В возрастном аспекте обращает на себя внимание, что частота назначения ИАПФ и диуретиков оказалась максимальной в возрастных группах 45–54 лет (55,0 и 25,0% соответственно) и 55–64 лет (52,8 и 25,6%) (табл. 1, 2). В то же самое время бета-блокаторы чаще принимали лица наиболее молодого возраста (25–34 года – 38,1%), при этом главным образом за счет молодых мужчин 25–34 лет (50,0%) (табл. 3). БКК чаще назначались в наи-

более старшей группе 55–64 лет (15,9%), БРА – у лиц в возрасте 35–44 лет (30,4%).

В качестве монотерапии ИАПФ назначались у 28,3% больных, БРА – у 11,9%, бета-блокаторы – у 8,8%, БКК – у 2,4%, диуретики – у 1,5%, ПЦД – у 0,2%.

Среди комбинаций АГП чаще всего встречалось сочетание ИАПФ + диуретик (6,8%), далее по частоте назначения следовали БРА + диуретик, бета-блокатор + диуретик, БРА + БКК, ИАПФ + БКК (рис. 3). Обращает на себя внимание достаточно высокая популярность применения комбинации бета-блокатор + диуретик, при этом главным образом у мужчин (за счет возрастных групп 35–44 и 45–54 лет) (табл. 4).

Таблица 1. Частота назначения ИАПФ в различных возрастных группах Красноярского края

Возраст (годы)	Мужчины	Женщины	Всего
25–34	30,0%	27,3%	28,6%
35–44	40,0%	38,7%	39,1%
45–54	60,8%	51,7%	55,0%
55–64	60,2%	48,4%	52,8%

Таблица 2. Частота назначения диуретиков в различных возрастных группах Красноярского края

Возраст (годы)	Мужчины	Женщины	Всего
25–34	20,0%	9,5%	9,5%
35–44	20,0%	10,9%	10,9%
45–54	33,3%	25,0%	25,0%
55–64	25,8%	25,6%	25,6%

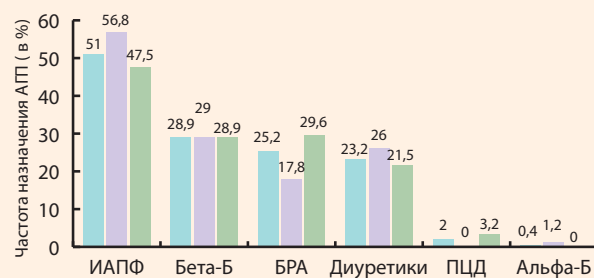
Таблица 3. Частота назначения бета-блокаторов в различных возрастных группах Красноярского края

Возраст (годы)	Мужчины	Женщины	Всего
25–34	50,0%	27,3%	38,1%
35–44	20,0%	29,0%	26,1%
45–54	33,3%	30,3%	31,4%
55–64	25,8%	28,1%	27,2%

Таблица 4. Частота назначения комбинации бета-блокатор + диуретик в различных возрастных группах Красноярского края

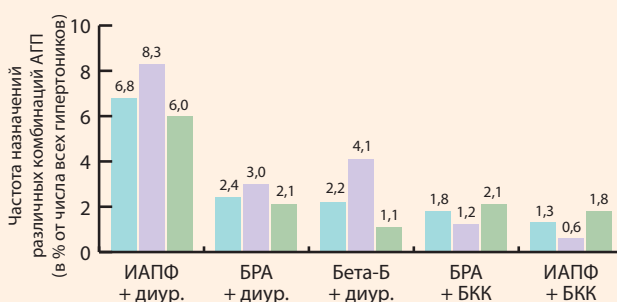
Возраст (годы)	Мужчины	Женщины	Всего
25–34	0%	0%	0%
35–44	6,7%	0%	2,2%
45–54	7,8%	2,2%	4,3%
55–64	2,2%	0,7%	1,2%

Рисунок 2. Частота назначения различных групп антигипертензивных препаратов в целом, а также среди мужчин и женщин в Красноярском крае (в % от числа леченых гипертоников)



Примечание: АГП – антигипертензивные препараты; ИАПФ – ингибиторы АПФ; Бета-Б – бета-блокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ПЦД – препараты центрального действия; Альфа-Б – альфа-блокаторы.

Рисунок 3. Частота назначения различных двойных комбинаций антигипертензивных препаратов в целом, а также среди мужчин и женщин в Красноярском крае (в % от числа леченых гипертоников)



Примечание: АГП – антигипертензивные препараты; ИАПФ – ингибиторы АПФ; Бета-Б – бета-блокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обращает на себя внимание достаточно высокий процент гипертоников, находящихся на монотерапии (53,4%). Это существенно выше общероссийского показателя по данным многоцентрового исследования ПИФАГОР IV (32,8%) и результатов немецкого регистра DEGS1 (33%) [8, 9]. Несомненно, в этом кроется одна из причин относительно низкого показателя эффективности антигипертензивной терапии в Красноярском крае (31,6%), что уступает как среднероссийскому уровню (по данным исследования ЭССЕ-РФ – 49,2% [10]), так и показателям развитых зарубежных стран (в Канаде – 66%, США – 53% [11, 12], Германии – 72% [8]), поскольку большинство больных АГ, согласно современным клиническим рекомендациям, нуждается в комбинированной терапии.

Ведущая роль по частоте назначения в Красноярском крае принадлежит ИАПФ (51% в целом и 28,3% в качестве монотерапии), что оправданно с точки зрения их благоприятного влияния как на кардиоваскулярные исходы, так и на общую летальность [13]. Достаточно высока

доля БРА среди назначаемых АГП – 25,2% в целом и 11,9% в виде монотерапии, что превышает аналогичный суммарный показатель в общероссийском исследовании ПИФАГОР IV (10,7%) [9], но уступает частоте назначения сартанов во Франции (47%) [6] и сопоставимо с данными госпитальных выписок в Китае (28,3%) [7].

Частота назначения бета-блокаторов составила 28,9% в целом и 8,8% в виде монотерапии (в исследовании ПИФАГОР IV бета-блокаторы суммарно назначались 21,7% больных [9]). По сравнению с результатами зарубежных авторов данный показатель выглядит вполне достойно (во Франции – 36% [6], в Германии и того больше – 54% [8]). Однако совершенно неоправданным представляется распределение бета-блокаторов в возрастных группах – максимальная частота (50%) приходилась на мужчин 25–34 лет, а не на более старший возраст, когда присоединяющаяся сопутствующая патология (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), тахикардия) вынуждают чаще прибегать к этому классу препаратов. С точки зрения современных рекомендаций для назначения бета-блокаторов необходимо иметь убедительные клинические обоснования, поскольку есть опасения о недостаточной эффективности данной группы АГП по клиническим исходам при изолированной гипертензии.

С точки зрения современных рекомендаций для назначения бета-блокаторов необходимо иметь убедительные клинические обоснования, поскольку есть опасения о недостаточной эффективности данной группы АГП по клиническим исходам при изолированной гипертензии

Среди двойных комбинаций АГП наиболее часто назначалось сочетание ИАПФ + диуретик, что в целом соответствует как российской, так и мировой тенденции. Набирающая популярность комбинация БКК + ИАПФ/БРА

(в силу своей эффективности, хорошей переносимости и метаболической нейтральности) пока еще уступает по частоте назначаемости при АГ. Однако привлекает к себе внимание высокий процент назначения комбинации бета-блокатор + диуретик у мужчин (4,1 против 1,1% у женщин, главным образом за счет возрастных групп 35–44 и 45–54 лет), что вряд ли можно расценивать как рациональную комбинацию, за исключением эксклюзивных ситуаций (например, сочетание ИБС и застойной СН или развитие СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, что маловероятно при изолированной АГ).

Нами не выявлено существенных отличий изучаемых показателей по частоте приема различных АГП в зависимости от уровня образования и характера поселения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании обследования репрезентативной выборки у лиц 25–65 лет в Красноярском крае для лечения АГ применяется пять основных классов лекарственных средств, которые на основании доказательной медицины эффективно защищают органы-мишени и реально снижают показатели сердечно-сосудистой смертности. Отрадным представляется частое назначение ИАПФ и незначительное применение ПЦД. Настораживает высокий уровень применения монотерапии АГП у пациентов с АГ (53,4%). Недостаточная частота назначения комбинированной терапии у больных АГ может быть одной из причин относительно низкого показателя эффективности антигипертензивной терапии (31,6%). Отмечается неоправданно частое назначение молодым мужчинам с АГ в возрасте 25–34 лет бета-блокаторов. Мужчинам с АГ достоверно чаще (более чем в 3 раза по сравнению с женщинами) назначалась комбинация бета-блокатор + диуретик, что на сегодняшний день не может быть расценено как признак рационального подхода к гипотензивной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jarari N, Rao N, Peela JL, Ellafi KA, Shakila S, Said AR et al. A review on prescribing patterns of antihypertensive drugs. *Clin Hypertens*, 2016, 22: 7.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*, 2015;1: 3–30.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Supplemental Content. JAMA*, 2014, 311: 507–520.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redan J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2013, 31(10): 1925–38.
5. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Роль β-адрено-блокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня. *Системные гипертензии*, 2015, 1: 10–18.
6. Girerd X, Hanon O, Pannier B, Vaisse B, Mourad JJ. Trends in the use of antihypertensive drugs in France from 2002 to 2012: FLAHS surveys. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2013, 62(3): 210–214.
7. Xu H, He Y, Xu L, Yan X, Dai H. Trends and patterns of five antihypertensive drug classes between 2007 and 2012 in China using hospital prescription data. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(6): 430–437.
8. Sarganas G, Knopf H, Grams D, Neuhauser HK. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among adults with hypertension in Germany. *Am J Hypertens*, 2016, 29(1): 104–113.
9. Леонова М.В., Белоусова Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Алимова Э.Э., Смирнова Е.П., Белоусова Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Кардиология*, 2015, 12(3): 11–18.
10. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Е.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, 14(4): 4–14.
11. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 2013, 3(8): e003423.
12. Yoon SS, Carrol MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*, 2015, 220: 1–8.
13. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*, 2012, 33(16): 2088–2099.

АЛЬФА-ЛИПОНОВАЯ КИСЛОТА –

ОСНОВНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ В СТАЦИОНАРЕ И ПОЛИКЛИНИКЕ

Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) – самое применяемое фармакологическое средство для лечения диабетической полиневропатии (ДПН). В статье рассматриваются результаты экспериментальных исследований по изучению действия АЛК на механизмы формирования поражения периферических нервов при гипергликемии, а также результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов по изучению эффективности АЛК при симптомной ДПН. Показано, что улучшение состояния больных с ДПН наблюдается как при использовании инфузий АЛК, так и при применении таблетированной формы вещества. Делается вывод, что АЛК – вещество, действующее на патогенетические механизмы развития ДПН с наиболее доказанной эффективностью.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, патогенез диабетической полиневропатии, патогенетическая терапия диабетической полиневропатии, альфа-липоевая кислота, Берлитион, болевой синдром при диабетической полиневропатии.

I.A. STROKOV, A.S. PHOKINA

First Moscow State Medical University

α -LIPOIC ACID AS THE MAIN PHARMACOLOGICAL DRUG FOR IN- AND OUTPATIENT TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

α -Lipoic acid (thioctic) (ALA) is the most applicable pharmacological drug for treatment of diabetic polyneuropathy. The article explores the results of experimental studies on α -Lipoic acid effect upon formation mechanisms of peripheral nerves affection under hyperglycemia and also the data of numerous randomized controlled trials and meta-analyses on studying ALA efficiency under symptomatic diabetic polyneuropathy. It was proved that amelioration of patients with diabetic polyneuropathy is observed both while using ALA infusions and tableted form of the drug. The authors conclude that α -lipoic acid is a drug for treatment of pathogenetic development mechanisms of diabetic polyneuropathy with the most demonstrated efficiency.

Keywords: diabetic polyneuropathy, pathogenesis of the diabetic polyneuropathy, pathogenetic therapy of diabetic polyneuropathy, alpha-lipoic acid, Berlition, pain syndrome in diabetic polyneuropathy.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) широко используется для лечения диабетической полиневропатии во всем мире. Так, в Германии назначенное врачом лечение АЛК оплачивается страховой медициной. Столь масштабное использование вещества делает необходимым детальное рассмотрение оснований для применения АЛК при диабетической полиневропатии (ДПН) и эффективности ее инфузионной и таблетированной форм у больных сахарным диабетом (СД) и ДПН.

Этот вопрос крайне важен с медико-социальной и медико-экономической точки зрения, т. к. увеличение числа больных сахарным диабетом в мире приняло характер неинфекционной эпидемии. По мнению специалистов, высказанному в 2004 г., когда было известно, что в мире в 2000 г. насчитывалось около 170 млн человек с СД, увеличение числа больных СД к 2030 г. должно было составить 366 млн человек [1]. Однако уже к 2012 г. число больных СД достигло 370 млн человек, причем СД 2-го типа стал все чаще выявляться у лиц более молодого возраста. Более поздний прогноз 2010 г. утверждал, что к 2030 г. число пациентов с СД в мире достигнет 439 млн [2]. Согласно нынешним экспертным прогнозам, в 2030 г. в мире будет насчитываться более полумиллиарда больных с СД, причем, судя по всему, это еще относительно благоприятный сценарий. Медицинская наука должна встретить эпидемию СД во всеоружии, имея четкую стратегию борьбы с самой болезнью и ее осложнениями, которые в настоящее время выходят на первый план в

качестве причины инвалидизации и смерти больных СД, особенно ДПН.

ДПН – заболевание, при котором развивается прогрессирующая гибель волокон периферических нервов, что проявляется нарушениями чувствительности различных модальностей, снижением силы дистальных мышц ног, формированием язв стопы, снижением трудоспособности, нарушением сна, ухудшением качества жизни и увеличением смертности у больных СД [3, 4]. Возможности контроля СД (инсулинотерапия, помпы, современные сахароснижающие таблетированные препараты), позволяющие добиваться у большинства больных целевых цифр гликемии натощак и после еды, выводят при курации больных на первый план поздние осложнения СД, в т. ч. ДПН [5].

Известно, что основной причиной формирования поздних осложнений СД является достаточно длительная гипергликемия. Какова же возможность предупреждения развития ДПН с помощью только хорошего контроля гликемии, для чего используется интенсивная терапия инсулином или сахароснижающими препаратами с достижением практически нормогликемии? В обзоре результатов исследований по изучению влияния усиления контроля СД на ДПН, имеющихся в Кохрановской базе данных, сделан вывод, что больные с 1-м и 2-м типами СД по-разному отвечают на хороший контроль гликемии [6]. При 1-м типе СД (1 228 больных) хороший контроль гликемии достоверно уменьшал риск развития ДПН, в то время как у больных 2-м типом СД (6 669 больных) не отмечено

достоверного изменения вероятности развития ДПН. Авторы особо отмечают, что усиление контроля гликемии чревато развитием гипогликемических состояний и при назначении интенсивной терапии необходимо взвешивать отношение *риск/польза*. Исследование «ACCORD» показало возможность увеличения смертности при использовании у больных СД 2-го типа интенсивной терапии, при отсутствии существенного влияния на риск развития микрососудистых нарушений, что заставило прекратить исследование [7]. Не вызывает сомнения, что хороший контроль СД является приоритетным в профилактике развития ДПН. Но все-таки основной вывод, который можно сделать, анализируя исследования по влиянию интенсивной терапии СД на ДПН, заключается в том, что только строгого контроля гликемии мало, необходимо специальное лечение ДПН, основанное на использовании препаратов, которые действуют на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток.

Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов. Взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов неоднократно рассматривалась в литературе [8, 9]. В 2001 г. американский ученый Майкл Браунли (Michael Brownlee) обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза ДПН, указав на конкретные механизмы нарушения метаболизма, приводящие к поражению нервных волокон и сосудов микроциркуляторной системы [10]. В 2003 г. коллектив немецких и американских ученых опубликовал результаты экспериментальных исследований, развивающих эту теорию, которая приняла окончательную стройную форму [11], а Браунли был удостоен чести прочитать в 2005 г. Бентингскую лекцию.

Согласно нынешним экспертным прогнозам, в 2030 г. в мире будет насчитываться более полумиллиарда больных с СД, причем, судя по всему, это еще относительно благоприятный сценарий

В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет оксидантный стресс, вызывающий блокаду утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов, запускающих полиоловый путь утилизации глюкозы, активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs). Оксидантный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов) организма, выступает запускающим фактором для нарушения обмена глюкозы. В определенной мере эту теорию подтверждают факты ассоциации сроков развития ДПН у больных СД с полиморфизмом определенных генов.

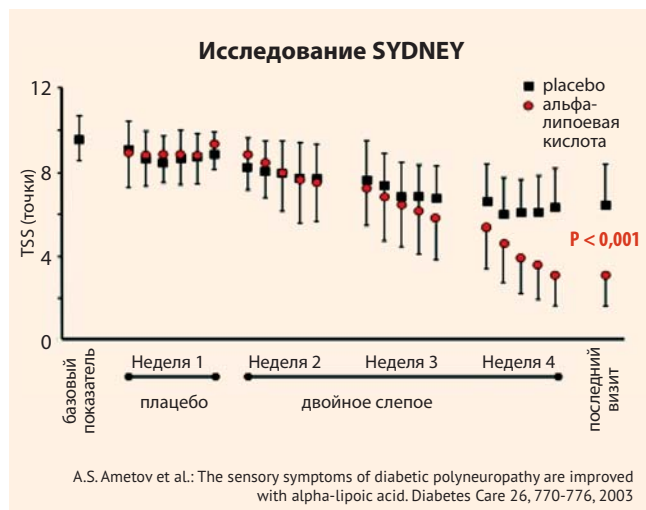
Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [12, 13].

Возможности контроля СД (инсулинотерапия, помпы, современные сахароснижающие таблетированные препараты), позволяющие добиваться у большинства больных целевых цифр гликемии натощак и после еды, выводят при курации больных на первый план поздние осложнения СД, в т. ч. ДПН

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В первую очередь используются препараты, обладающие антиоксидантным эффектом. Из этих препаратов наиболее хорошо доказана эффективность при ДПН альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. В зарубежной и отечественной литературе опубликовано большое число обзоров, посвященных применению АЛК при диабетической полиневропатии [14–17]. В России в аптечной сети имеется много препаратов АЛК, из которых наибольший объем продаж у препарата Берлитион® («Берлин-Хеми/А.Менарини», Германия) [41]. Для удобства использования препарат выпускается в дозе 300 и 600 мг. АЛК может использоваться в виде внутривенных капельных инфузий и в таблетированной форме.

Альфа-липоевая кислота – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α -кетокислот, таких как пируват и α -кетоглутарат [18]. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования, и представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, т. к. при хранении легко окисляется.

Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что АЛК уменьшает перекисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (CPV) в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [19–21]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида

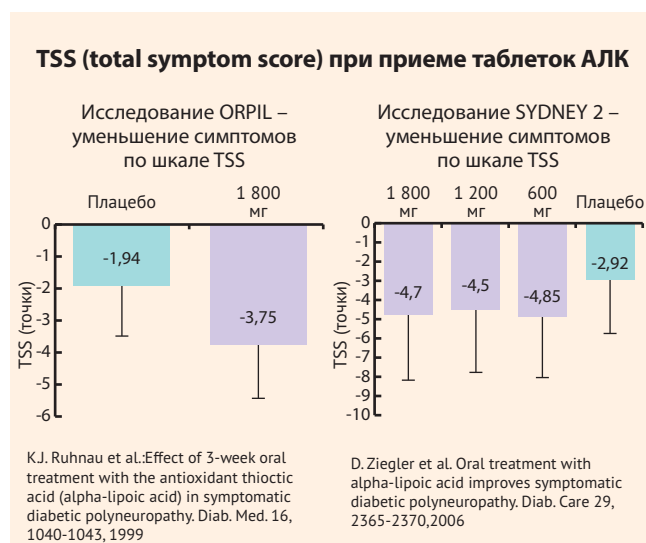
Рисунок 1. Эффективность внутривенного введения АЛК

азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [22–24]. Из проведенных экспериментальных и клинических исследований механизма действия АЛК можно сделать обоснованный вывод о том, что α-липоевая кислота действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН.

Первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое), можно считать проведенное в Германии Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy («ALADIN») [25]. У 328 амбулаторных пациентов СД 2-го типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК (рис. 1). Больные были разделены на 4 группы: получавших АЛК в дозе 100, 600 или 1 200 мг и группу плацебо (14 инфузий в течение 3 нед.). Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [8]. Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1 200 мг АЛК достоверно снижался через 3 нед. по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). Исследование «ALADIN» позволило сделать несколько важных выводов. Во-первых, была показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной. Во-вторых, в контролируемом исследовании была доказана эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением АЛК. В дальнейшем в Германии проведено исследование «ALADIN III», в котором у двух амбулаторных групп больных СД 2-го типа (167 и 174 пациента соответственно) на первой стадии применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 нед. [26]. Исследование «ALADIN III» подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и показало возможность уменьшения

неврологического дефицита у больных СД 2-го типа с ДПН при внутривенном введении АЛК. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование «SYDNEY» проводилось в России с той же целью, что и исследование «ALADIN» [27, 28]. Обследовали, с тестированием шкал TSS (ежедневно) и NIS (до и после лечения), 120 больных СД 1-го и 2-го типов с симптомной ДПН, которые получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 нед. Показана достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и негативной невропатической симптоматики (рис. 2). Эффективность амбулаторного 3-недельного внутривенного введения АЛК больным СД ($n = 241$) в сравнении с внутривенным введением плацебо ($n = 236$), с тестированием шкал TSS и NIS в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы, была доказана также в исследовании Neurological Assessment of Thioctic Acid II («NATHAN II Study») [29].

Стандартный метод и сроки введения АЛК в четырех исследованиях («ALADIN», «ALADIN III», «SYDNEY», «NATHAN II») позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [30]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК на баллы по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Метаанализ динамики шкалы NIS проводился только для трех из указанных исследований, т. к. в исследовании «ALADIN» шкала NIS не использовалась. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 нед. (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Рисунок 2. Альфа-липоевая кислота (таблетки) при ДПН

Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к Oral Pilot («ORPIL») Study, в котором изучали эффективность приема в течение 3 нед. таблеток АЛК, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1 800 мг) в группе из 12 больных СД 2-го типа с ДПН, в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [31]. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ($p = 0,021$).

Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов

Счет по шкале NDS достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p = 0,025$). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку. В исследовании Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie («DEKAN») у 73 больных СД 2-го типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 мес. Выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась [31].

В исследовании «ALADIN III» 509 амбулаторных больных СД 2-го типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа ($n = 167$) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед., а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 мес. Вторая группа ($n = 174$) – внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед., после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 мес. Третья группа ($n = 168$) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Не было получено достоверной разницы через 7 мес. между 1-й и 3-й группами. В исследовании, проведенном в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 мес. [32]. Таким образом, целесообразность назначения после окончания курса внутривенного введения АЛК приема таблеток АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании «ALADIN II». Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 и СД 2: одна группа ($n = 18$) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день, вторая ($n = 27$) – в дозе 600 мг один раз в день. Третья группа ($n = 20$) получала таблетки плацебо. Исследование показало увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n. suralis*) по сравнению с плацебо для обеих

групп, получавших АЛК. Амплитуда потенциала действия *n. suralis* достоверно увеличивалась только в группе больных получавших 600 мг АЛК ($p < 0,05$), а СРВ по двигательному *n. tibialis* достоверно возросла по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1 200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS.

В РКИ, проведенном в 1999 г. в Германии К. J. Ruhnau с соавт., отмечено, что прием 1 800 мг АЛК в виде таблеток вызывает достоверно большее уменьшение позитивной невропатической симптоматики (шкала TSS), чем прием таблеток плацебо (рис. 2) [40]. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «Сидней-2» принимал участие 181 пациент из России и Израиля, которые получали АЛК один раз в день 600 мг (45 больных), 1 200 мг (47 больных) и 1 800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 нед. после получения в течение 1 нед. плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) [33]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в 1-й группе на 4,9 (51%), на 4,5 (48%) во 2-й группе и на 4,7 балла (52%) в 3-й. В группе плацебо отмечено снижение суммы на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ($p < 0,05$) по отношению ко всем группам лечения (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения *риск/улучшение*.

Крайне важный вопрос решался в исследовании «NATHAN-1». Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способны ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым.

АЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома «диабетической стопы»

В рандомизированном двойном слепом исследовании «NATHAN-1» 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NIS LL, 5 электрофизиологических тестов, вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NIS LL+7 тестов) [34]. Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения. Таким образом, АЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома «диабетической стопы».

Можно сделать заключение, что многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема альфа-липоевой кислоты у больных с ДПН.

Инфузии 600 мг АЛК в течение 3 нед. быстро уменьшают выраженность болевого синдрома при диабетической полиневропатии. В отношении способности таблетированной формы АЛК быстро уменьшать выраженность боли остаются сомнения, т. к. длительность приема таблеток АЛК в исследованиях была месяц и более

Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих диабетическую полиневропатию, препаратами альфа-липоевой кислоты. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала) АЛК обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Результаты исследования эффективности внутривенного введения АЛК у больных ДПН («Аладдин») свидетельствуют о том, что использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, т. к. результат использования дозы 600 и 1 200 мг оказался аналогичным. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных.

Можно считать обоснованным предложение по приему, после окончания курса инфузий, в течение 2–3 мес. таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1 200 и 1 800 мг) в таблетках, судя по результатам исследования «Сидней-2», не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

В заключение хотим привести мнение всех ведущих специалистов по ДПН об эффективности лечения АЛК. В 2010 г. были опубликованы результаты совещания т. н. Торонтской группы экспертов по ДПН [35]. В эту группу входят наиболее известные во всем мире ученые и врачи, которые занимаются изучением ДПН, из США, Англии, Канады, Германии, Франции, Голландии, Италии, Дании, Шотландии, Венгрии. В публикации обсуждаются и даются экспертные заключения по проблемам классификации, стадийности, диагностики и лечения ДПН. Приведем для подведения итогов рассмотрения вопроса о целесообразности применения АЛК при дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии цитату из этой статьи: «Альфа-липоевая кислота – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности – класс А».

Остается открытым вопрос о целесообразности назначения АЛК в виде инфузий или приема таблеток больным с недостаточной или плохой компенсацией СД. Исследований по сравнению эффективности АЛК в зависимости от степени компенсации СД немного, и выводы не являются однозначными. Можно сказать, что исследования более ранних лет, когда были другие целевые цифры гликемии, определяющие компенсацию СД, проводились при верхней границе HbA1C, позволяющей включать больных в исследование, до 10%, например, в исследовании «Sydney-1». При этом в исследованиях была отмечена высокая эффективность АЛК.

В небольшой работе 2013 г. сравнили эффективность лечения АЛК в течение 4 мес. у 20 больных СД 2-го типа с манифестной ДПН в двух группах [36]. В первой группе (хороший контроль гликемии) HbA1C был менее 7%, во второй группе (плохой контроль гликемии) HbA1C был более или равен 7%. Авторами был сделан вывод, что АЛК была эффективна в обеих группах, но статистически значительней в группе хорошего контроля гликемии. Будущие более масштабные исследования позволят более точно ответить на этот вопрос. С нашей точки зрения, начинать лечение ДПН альфа-липоевой кислотой следует, не дожидаясь полной компенсации СД.

Важным с практической точки зрения является вопрос о возможности АЛК уменьшать болевой синдром. В последние годы голландскими учеными было опубликовано две работы, посвященные этому вопросу [37, 38]. Они обобщили все имеющиеся в литературе клинические исследования по инфузионному и таблетированному применению АЛК у больных с ДПН. Был сделан вывод, что инфузии 600 мг АЛК в течение 3 нед. быстро уменьшают выраженность болевого синдрома при диабетической полиневропатии. В отношении способности таблетированной формы АЛК быстро уменьшать выраженность боли остаются сомнения, т. к. длительность приема таблеток АЛК в исследованиях была месяц и более. Способность АЛК уменьшать болевой синдром при ДПН связана не только с улучшением состояния периферических нервных волокон, относящихся к соматосенсорной системе.

При интенсивности боли до 3 баллов можно использовать инфузии АЛК, которая хотя и более медленно, чем антиконвульсанты и антидепрессанты, уменьшает выраженность боли, но делает это весьма надежно

В последнее время было выявлено, что АЛК может модулировать Т-тип кальциевых каналов, что изменяет болевую импульсацию [39]. В том случае, если интенсивность боли при ДПН превышает 3 балла по визуально-аналоговой шкале, целесообразно одновременно с АЛК подключать к лечению стандартную терапию невропатической боли – антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин). При интенсивности боли до 3 баллов можно использовать инфузии АЛК, которая хотя и более медленно, чем

антиконвульсанты и антидепрессанты, уменьшает выраженность боли, но делает это весьма надежно.

Разработка патогенетической терапии диабетической полиневропатии остается в центре внимания ученых и клиницистов. За последние годы проведены многочисленные РКИ оценки эффективности при лечении ДПН для таких лекарственных препаратов, как пептиды (гемо-

дериват бычьей крови депротеинезированный), ацетил-L-карнитин, ингибиторы альдозоредуктазы (ранирестат, эпалрестат), фенофибрат. Вместе с тем эффективность лечения диабетической полиневропатии АЛК остается к настоящему моменту времени наиболее доказанной, что делает препараты АЛК ключевыми при лечении ДПН в стационаре (инфузии) и амбулаторно (таблетки).



ЛИТЕРАТУРА

- Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–1053.
- Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2010. – Vol. 87. – P. 4–14.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. 130 с./Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabetic neuropathy. M.: Meditsina, 2000. 130 p.
- Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // *Русский медицинский журнал.* – 1998. – № 12. – С. 797–801./Strokov I.A., Ametov A.S., Kozlova N.A., Galeev I.V. Clinics of diabetic neuropathy// *Russky Meditsinsky Journal.* – 1998. – No.12. – P. 797-801.
- Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // *Российские медицинские вести.* – 2001. – Том 6. – № 1. – С. 35–40./Ametov A.S., Strokov I.A. Diabetic polyneuropathy: present and future// *Rossiyskiye Meditsinskiye Vesti.* – 2001. – Volume 6. – P. 35-40.
- Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // *Cochrane Database Sys Rev.* – 2012. – Jun13.6.CD007543.
- Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376 (9739). – P. 419-430.
- Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина. – 1981. – 220 с./Prikhozhan V.M. Nervous system lesion at diabetes mellitus. M.: Meditsina. – 1981. – 220 p.
- Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetes* – 1997 – Vol.46 (Suppl.2) – P.S31-S-37.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* – 2001. – Vol. 414. – P. 813–820.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nature Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1-6.
- Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // *Молекулярная биология* – 2003 – №3 – стр.345–348./Zotova E.V., Chistyakov D.A., Savostyanov K.V. et al. Study of association of polymorphic markers Ala (-9) Val of SOD2 gene and Arg213Gly of SOD3 gene with diabetic polyneuropathy in Type 1 diabetes mellitus patients// *Molekulyarnaya Biologiya* – 2003 – No. 3 – p. 345–348.
- Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol.* – 2003. – Vol. 40. – P. 375–379.
- Rochette L., Ghibu S., Muresan A. et al. Alpha lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can J Physiol Pharmacol.* 2015. – 93 (12). – P. 1021–1027.
- Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – 15(18). – P. 2721–2731.
- Бреговский В.Б., Храмилин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2015. – 9. – № 1. – С. 60-68./Bregovsky V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Y. et al. Diabetic distal polyneuropathy: review of modern recommendations// *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy Nevrologii.* – 2015. – V.9. – P. 60-68.
- Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Следует ли лечить диабетическую полинеuropатию альфа-липоевой кислотой // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* – 2013. – № 32 (3). – С. 40-46./Strokov I.A., Fokina A.S., Golovacheva V.A. Is it necessary to treat diabetic polyneuropathy by alpha-lipoic acid// *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psichiatria.* – 2013. – No. 32 (3). – P. 40-46/
- Reed L.J. Multienzyme complex // *Acc Chem Res.* – 1974. – Vol. 7. – P. 40–46.
- Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic Biol Med.* – 1995. – Vol. 19. – P. 227–250.
- Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care* – 1995. – Vol. 18. – P. 1160–1167.
- Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes* – 2000. – Vol. 49. – P. 1006–1015.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюлл эксперимент биол и медиц.* – 2000. – Т. 130. – № 10. – С. 437–441./Strokov I.A., Manukhina E.B., Bakhtina L.Y. et al. State of endogenous protector systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with polyneuropathy: antioxidant therapy effect// *Bull Experiment Biol i Medits.* – 2000. – Vol. 130. – No. 10 – P. 437–441.
- Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // *Free Radic Biol Med.* – 1999. – Vol. 22. – P. 1495–1500.
- Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1310–1316.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* – 1995. – Vol. 38. – P. 1425–1433.
- Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // *Exp.Clin. Endocrinol Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 421–430.
- Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. // *Фарматека* – 2004. – № 11(88). – С. 69–73./Ametov A.S., Strokov I.A., Barinov A.N. et al. Alpha-lipoic acid in therapy of symptomatic diabetic polyneuropathy: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial// *Farmateka* – 2004. – No. 11 (88). – P. 69–73.
- Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid // *Diabetes Care* – 2003 – Vol. 26 – No. 3 – P. 770–776/
- Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat Endocrinol.* – 2004. – Vol. 3. – P. 1–17.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Medicine*, 2004, Vol.21, P.114–121.
- Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // *Exp.Clin. Endocrinol Diabetes* – 1999. – Vol. 107. – P. 421–430.
- Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // *Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2–5 – 2004* – P. 195.
- Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* – 2006 – Vol. 29 – P. 2365–2370.
- Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial // *Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22–26 June, 2007.*
- Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2285–2293.
- Ibrahimpasic K. Alpha lipoic acid and glycaemic control in diabetic neuropathies at type 2 diabetes treatment // *Med Arch.* – 2013. – 67 (1). – P. 7–9.
- Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N. et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? // *The Netherlands J Medicine.* – 2010. – Vol. 68(4). – P. 158–162.
- Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int J Endocrinology.* – 2012. ID 456279. 8 pages. doi:10.1155/2012/456279.
- Woo Y.L., Orestes P., Latham J. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway // *J of Neuroscience.* – 2009. – Vol. 29 (30). – P. 9500–9509.
- K.J. Ruhnau et al. Effect of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diab. Med.* – 1999. – Vol. 16. – P.1040–1043.
- http://int.imshealth.com/

ИНСОМНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Нарушение сна (инсомния) является одним из наиболее частых состояний, сопровождающих функциональные и органические нарушения в организме человека. Выделяют следующие виды расстройств этого цикла: инсомнию (расстройство, связанное с трудностями начала или поддержания сна), гиперсомнию (повышенная потребность во сне, при этом длительность сна в течение суток может превышать 12 ч) и нарушение ритма сна (изменение распределения времени сна в течение суток, что проявляется в смещении времени засыпания – более раннее или более позднее или даже инверсией цикла «сон – бодрствование», т. е. засыпанием в дневное и бодрствованием в ночное время). По различным подсчетам, у 90% людей различного возраста и пола в течение жизни возникают проблемы со сном [1].

Ключевые слова: инсомния, факторы риска, пожилой возраст, терапия, аминифенилмасляная кислота.

N.V. PIZOVA, MD, Prof., Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia
INSOMNIA IN ELDERLY PERSONS

Sleep disturbance (insomnia) is one of the most frequent state accompanying functional and organic disturbances in the human body. There are the following types of disturbances of this cycle: insomnia (a disturbance related to difficulties of the beginning or maintenance of sleep), hypersomnia (increased requirement in sleep, in this case duration of sleep during a day might exceed 12 hours) and disturbance of the sleep rhythm (change of the sleep time distribution during a day, which manifests itself in displacement of the falling asleep time – more early or more late or even sleep-awake state cycle inversion, i.e. falling asleep at day time and staying awake at night). By various calculations 90% of people of various age and sex have sleep disturbance during life time [1].

Keywords: insomnia, risk factors, elderly age, therapy, aminophenyl-butyric acid.

Нарушение цикла «сон – бодрствование» является одной из серьезных проблем у больных с различными неврологическими, соматическими, психосоматическими заболеваниями. Среди нарушений сна инсомния имеет наибольшую распространенность. С возрастом жалобы на нарушение сна, или инсомнию, увеличиваются [2–4].

К основным критериям инсомний относятся:

- 1) нарушения засыпания и неудовлетворенность качеством сна;
- 2) нарушения процесса засыпания не менее 3 раз в неделю в течение 1 месяца;
- 3) психологическое состояние страха и/или озабоченности самими нарушениями сна и его последствиями;
- 4) субъективное плохое самочувствие и нарушение профессиональных и социальных функций в результате нарушений сна [5, 6].

К факторам риска инсомнии относят в первую очередь пожилой возраст, различные коморбидные состояния (соматические, неврологические, психиатрические заболевания, и особенно хронические болевые синдромы, при которых частота инсомнии достигает 75% и более), сменную работу, низкий социально-экономический статус и одиночество, прежде всего у женщин [7, 8]. Как считают отдельные авторы, почти у 85% больных инсомния приобретает затяжное или хроническое течение [7]. Установлена выраженная корреляция между инсомнией, когнитивными и психологическими нарушениями, тревогой и депрессией, а также рядом соматических заболеваний и ухудшением самочувствия в целом [7, 8].

В пожилом возрасте частота различных нарушений сна выявляется более чем у 50% [9, 10]. У таких пациентов гораздо чаще отмечаются уменьшение общей продолжительности ночного сна, частые ночные пробуждения с затруднением последующих засыпаний и ранние утренние пробуждения. Все эти расстройства сопровождаются дневной сонливостью, ухудшением памяти и внимания и неизбежными на этом фоне изменениями

К факторам риска инсомнии относят в первую очередь пожилой возраст, различные коморбидные состояния (соматические, неврологические, психиатрические заболевания, и особенно хронические болевые синдромы, при которых частота инсомнии достигает 75% и более), сменную работу, низкий социально-экономический статус и одиночество, прежде всего у женщин

настроения [8]. В процессе нормального старения происходит ряд физиологических и психологических изменений, однако наибольшие трудности может представлять адаптация к количественным и качественным изменениям сна. Хотя жалобы на нарушения сна встречаются у пациентов всех возрастных групп, исследователи указывают, что в пожилом возрасте их распространенность является наиболее высокой. В крупном исследовании при участии более 9 тыс. лиц старше 65 лет 42% пациентов сообщали о трудностях с засыпанием и поддержанием сна. Согласно катamnестической оценке, выполненной спустя три года, еще у 15% участников, прежде

не жаловавшихся на проблемы со сном, таковые возникли, т. е. ежегодный рост уровня заболеваемости расстройствами сна составил около 5% [10]. По данным различных исследований показано изменение архитектуры сна, повышенный риск возникновения нарушений сна, сдвиг циркадных ритмов, наличие различных соматических и психических расстройств, осложнений, связанных с употреблением медикаментов (и вероятность сочетания этих факторов) [11].

По данным различных исследований показано изменение архитектуры сна, повышенный риск возникновения нарушений сна, сдвиг циркадных ритмов, наличие различных соматических и психических расстройств, осложнений, связанных с употреблением медикаментов (и вероятность сочетания этих факторов)

Инсомнии могут быть симптомо-комплексом, сопровождающим возникновение и развитие различных форм патологии, как невротической, так и психосоматической и органической природы [12]. При неврозах нарушения сна можно рассматривать как облигатное проявление клинической картины заболевания и одновременно важнейший механизм его прогрессирования [13]. Инсомнии при психосоматических заболеваниях также играют важную роль в их патогенезе, а при многих формах патологии органического характера, являясь одним из наиболее тяжело психологически переносимых симптомов, создают неблагоприятный эмоциональный фон, не способствующий успешному лечению и, по сути, усугубляющий течение основного заболевания. Инсомния часто сочетается с такими соматическими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и метаболический синдром [8]. Характер причинно-следственных отношений инсомнии, невротических состояний и органической патологии достаточно сложен и многообразен. С одной стороны, хроническое нарушение сна может потенцировать развитие и прогрессирование патологического процесса. С другой – имеющаяся патология


(например, нарушение церебрального кровотока, легочная и сердечная недостаточность и др.) приводит к значительным изменениям структуры и продолжительности сна [14–16]. Так, нарушения сна у пациентов, страдающих депрессией, являются наглядным примером, а сами расстройства – одним из девяти диагностических критериев депрессии (DSM-IV, 2000). Показано наличие двойной направленности взаимосвязи между депрессией и бессонницей, т. е. аффективные нарушения могут


приводить к расстройству сна, а бессонница является фактором риска развития депрессии [17]. Очень часто люди, пережившие значительные стрессовые переживания, например развод, потерю близкого человека, могут страдать депрессией, которая ведет к развитию хронической бессонницы. Согласно D.J. Buysse с соавт., наличие бессонницы в начале наблюдения являлось предиктором развития депрессии через 1–3 года. В исследовании, проведенном M.L. Perlis с соавт. среди лиц пожилого возраста, были получены схожие результаты [18].

Другим заболеванием, имеющим тесную структурно-функциональную связь с инсомнией, является артериальная гипертензия (АГ). Нарушение центральных и локальных механизмов нервной и гуморальной регуляции, вегетативный дисбаланс, изменение биоритмов сердечно-сосудистой системы, лежащие в основе патогенеза АГ, являются причинами нарушения фазовой структуры и глубины сна, обуславливают развитие инсомнии. В последние годы инсомния все чаще рассматривается в качестве причины неэффективного лечения АГ. С одной стороны, это обусловлено взаимоотношениями влиянием гипертензии и инсомнии, с другой – данными о том, что ряд анти-

АНВИФЕН®

Простой путь к гармонии






Ноотроп с анксиолитическим эффектом
Без седации и миорелаксации

- Снижает чувство тревоги, нормализует сон
- Уменьшает головную боль напряжения
- Эффективен при головокружениях
- Улучшает умственную работоспособность (внимание, память, скорость реакций)
- Уменьшает проявления астении, повышает интерес и мотивацию

Выпускается также в детской дозировке 50 мг

РУ Анвифен – ЛСР-006779/09-250809
Для медицинских фармацевтических конференций
Реклама



гипертензивных препаратов неблагоприятно влияют на качество сна. В частности, показано, что нарушение сна может происходить при приеме липофильных (например, пропранолола) и – реже – гидрофильных (например, атенолола) бета-адреноблокаторов [19, 20]. Небольшое число исследований по изучению влияния антагонистов кальция на функцию сна показывает снижение эффективности сна у пациентов, получающих нифедипин [20].

Инсомнические расстройства в пожилом возрасте способствуют частому использованию различных снотворных и седативных препаратов, в первую очередь бензодиазепиновых производных, которые применяют до 40% этих пациентов. Данная группа препаратов у пожилых больных вызывает ухудшение когнитивных функций, дневную сонливость, склонность к падениям (с последующими переломами) и закономерно утяжеляет течение коморбидных соматических и нейропсихиатрических заболеваний [21, 22], что необходимо учитывать при выборе у них снотворных препаратов [21, 22].

Благодаря мягкому анксиолитическому действию одними из эффективных и безопасных средств в лечении инсомнии являются препараты аминокислоты (Анвифен)

В настоящее время выделяют несколько подтипов инсомний: инсомния из-за трудностей с наступлением сна (проблемы с засыпанием); инсомния из-за трудностей поддержания сна (проблемы с поддержанием сна на протяжении ночи); инсомния из-за ранних утренних пробуждений (проблемы в связи с пробуждением и возвращением ко сну); психофизиологическая инсомния (поведенчески обусловленная бессонница в результате неверных установок и/или поведения). Среди лиц пожилого возраста чаще встречается инсомния из-за трудностей поддержания сна и с ранними утренними пробуждениями [23]. Трудности со сном также связаны со снижением качества жизни и ухудшением симптомов тревоги и депрессии [24].

Известно, что на качество сна могут влиять некоторые медикаменты. Это особенно относится к пациентам пожилого возраста, которым назначены сложные фармакотерапевтические схемы с несколькими препаратами. Медикаменты, отрицательно влияющие на сон, включают б-блокаторы, бронходилататоры, кортикостероиды, средства от насморка, диуретики, стимулирующие антидепрессанты и ряд других сердечно-сосудистых, неврологических, психиатрических и гастроэнтерологических медикаментов [11].

Для лечения бессонницы чаще всего прибегают к фармакологическим вмешательствам [11]. Так, применяют несколько групп средств, например седативные и снотворные, антигистаминные препараты, антидепрессанты, антипсихотики и антиконвульсанты. Однако в настоящее время отсутствуют систематические доказательства эффективности при бессоннице антигистамин-

ных, антипсихотических средств, антидепрессантов и антиконвульсантов, риск использования которых превосходит полезные эффекты. Эти группы препаратов не рекомендуются для лечения бессонницы у пациентов пожилого возраста [25].

Благодаря мягкому анксиолитическому действию одними из эффективных и безопасных средств в лечении инсомнии являются препараты аминокислоты (Анвифен). Аминокислотная кислота – это ноотропный препарат, который облегчает GABA-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС (прямое воздействие на GABA-ергические рецепторы). Транквилирующее действие сочетается с активирующим эффектом. Анвифен за счет своего механизма действия не вызывает привыкания и лекарственной зависимости. В отличие от барбитуратов и бензодиазепинов, действующих на ГАМК-А-рецепторы, Анвифен является агонистом ГАМК-В-рецепторов, воздействует на бензодиазепиновые и допаминергические рецепторы и регулирует работу ионных каналов посредством G-протеина [26]. Анвифен также обладает антиоксидантным и некоторым противосудорожным действием; улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации его метаболизма и влияния на мозговой кровоток (увеличивает объемную и линейную скорость, уменьшает сопротивление сосудов, улучшает микроциркуляцию, оказывает антиагрегантное действие). Преимуществом Анвифена является то, что он уменьшает вазовегетативные симптомы, в т. ч. головную боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность. При курсовом приеме повышает физическую и умственную работоспособность (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций), а также уменьшает проявления астении без седации или возбуждения и способствует снижению чувства тревоги, напряженности и беспокойства, нормализует сон [27–30]. Заметное улучшение сна под воздействием препаратов аминокислоты отмечено у больных с астеническим синдромом [26]. У людей пожилого возраста не вызывает угнетения ЦНС, мышечно-расслабляющее последствие чаще всего отсутствует. Препарат выпускается в виде капсул (250 и 50 мг), что увеличивает его профиль безопасности, особенно в отношении ЖКТ, и обеспечивает удобство титрования.

Преимуществом Анвифена является то, что он уменьшает вазовегетативные симптомы, в т. ч. головную боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность

Обязательным лечением при бессоннице является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [25]. Поведенческая терапия бессонницы часто включает техники обучения гигиене сна в комбинации с другими поведенческими методами для преодоления вредных для сна привычек, а когнитивная – дезадаптивных и дисфункци-

ональных установок. Наиболее эффективными видами КПТ при бессоннице являются контроль стимулов и ограничение сна. Согласно теории, лежащей в основе контроля над стимулами, бессонница является классическим вредным условным рефлексом. Поэтому пациентам рекомендуется устранить любую деятельность в постели, кроме сна, и вставать с кровати при неспособности уснуть

Поведенческая терапия бессонницы часто включает техники обучения гигиене сна в комбинации с другими поведенческими методами для преодоления вредных для сна привычек, а когнитивная – дезадаптивных и дисфункциональных установок

в течение 20 мин. Цель терапии ограничением сна – повысить достаточность сна путем ограничения времени, которое позволяет проводить в постели. Обычно пациентов инструктируют, что они могут проводить в постели

на 15 мин больше, чем действительное время сна, каждую ночь. Это приводит к тому, что уменьшается дневная сонливость и возрастает желание спать на следующую ночь. По мере улучшения каждую неделю постепенно увеличивается время, которое пациенту позволяет проводить в постели.

Таким образом, терапия инсомний у пожилых лиц в целом основывается на концепции лечения прежде всего основного заболевания, являющегося патогенетической основой нарушений сна, т. е. на подходе к инсомниям как к синдрому, сопутствующему той или иной форме патологии, и на применении специальных методов лечения первичных нарушений сна. При выборе тактики лечения необходимо провести тщательную оценку сна, включая анамнестические данные, уточнить характер жалоб, связанных с нарушениями сна, уточнить имеющиеся соматические, неврологические, психические заболевания, оценить образ жизни индивидуума. Адекватное лечение при расстройствах сна в пожилом возрасте поможет улучшить качество жизни и функционирование пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Квасневский А.Л., Фомовский Б.И. Особенности диагностики и лечения бессонницы. *Український медичний часопис*, 2002, 2: 19-24.
2. Hammond EC. Some preliminary findings on physical complaints from a prospective study of men and women. *Am. J. public Health*, 1964, 54: 11-23.
3. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am. J. Psychiatry*, 1979, 136: 1257-1262.
4. Karasan I, Thornby JI, Williams RL. Sleep disturbance: A community survey. In: C. Guilleminault, E. Lugaresi (Eds.) *Sleep/Wake disorders: Natural history, epidemiology and long-term evolution*. New York Raven Press. 1983: 37-60.
5. Вейн А.М. Расстройства сна, основные патогенетические механизмы, методы коррекции. *Расстройства сна*. СПб., 1995: 6-12.
6. Горьков В.А., Раюшкин В.Ю., Чурилин Ю.Ю. Эволюция фармакологии снотворных средств: от алкоголя к козлю. *Журн. невропатол. и психиатрии*, 1999, 99(8): 63-67.
7. Grewal R, Doghramji K. Epidemiology of Insomnia. In: Attarian HP, Schuman C, editors. *Clinical Handbook of Insomnia*, 2010: 13-22.
8. Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia. Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*, 2013, 8: 281-97.
9. Lindstrom V, Andersson K, Lintrup M, Holst G, Berglund J. Prevalence of sleep problems and pain among the elderly in Sweden. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16(2): 180-183.
10. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among older persons: an epidemiological study of three communities. *Sleep*, 1995, 18: 425-432.
11. Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res*, 2010, 131: 302-310.
12. Вакуленко Л.А. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов. *Новости медицины и фармации*, 2006, 20–22: 20.
13. Карвасарский Б.Д. Неврозы. М.: Медицина, 1990, 573 с.
14. Воронин И.М. Обструкция верхних дыхательных путей во время сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*, 2001, 11: 4-7.
15. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А. Нейротические расстройства сна и их лечение. *Психиче здоровя*, 2005, 2: 1–6.
16. George CF. Perspectives on the management of insomnia in patients with chronic respiratory disorders. *Sleep*, 2000, 23(1): 31-35.
17. Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, et al. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the international classification of sleep disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: A report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Sleep*, 1994, 17: 630-7.
18. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, Jungquist CR et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med*, 2006, 4: 104-13.
19. Горьков В.А., Раюшкин В.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакологические снотворные средства: история и сравнение. *Новые медицинские технологии*, 2001, 6: 39-40.
20. Bardage C, Isacson DG. Self-reported side-effects of antihypertensive drugs: an epidemiological study on prevalence and impact on health-state utility. *Blood Press*, 2000, 9: 328-334.
21. Cardinali DP, Vidal MF, Vigo DE. New developments in the treatment of primary insomnia in elderly patients: focus on prolonged-release melatonin. *ChronoPhysiology and Therapy*, 2012, 2: 67-79.
22. Zisapel N. Development of a Melatonin Based Formulation for the Treatment of Insomnia in the Elderly. *Drug Dev Res*, 2000, 50: 226-34.
23. Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: A review for the primary care practitioner. *Sleep*, 2000, 23: 23-30.
24. Barbar SI, Enright PL, Boyle P, Foley D, Sharp DS, Petrovitch H et al. Sleep disturbances and their correlates in elderly Japanese American men residing in Hawaii. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000, 55: 406-11.
25. National Institutes of Health State of the Science conference Statement on Manifestations and Management of chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*, 2005, 28: 1049-57.
26. Лукушкина Е.Ф., Карпович Е.И., Чабан О.Д. Аминофенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. *РМЖ*, 2014, 3: 3-6.
27. Вальдман А.В., Воронина Т.А. Фармакология ноотропов. М., 1989: 26-35.
28. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 1998, 61(4): 3-9.
29. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии. *Международный неврологический журнал*, 2013, 3: 57.
30. Инструкция по медицинскому применению препарата Анвифен. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=6853&t=&isOld=1>, свободный.

ТЕРАПИЯ

ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

В статье рассмотрены основные вопросы этиологии и патогенеза постинсультных сосудистых когнитивных нарушений. Представлены исторические этапы формирования концепции постинсультной деменции. Обсуждены подходы к профилактике и терапевтической коррекции постинсультных когнитивных нарушений. Рассмотрены возможности нейротрофической терапии на примере цитиколина.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, постинсультные когнитивные нарушения, сосудистые когнитивные нарушения, деменция, постинсультная деменция, профилактика, лечение, цитиколин.

A.Yu. EMELIN

The S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

THERAPY OF POSTSTROKE COGNITIVE IMPAIRMENT

The main issues of poststroke cognitive impairment's etiology and pathogenesis are considered in this article. Historical stages of the poststroke dementia definition are presented. Approaches to prevention and therapeutic correction of poststroke cognitive impairment are discussed. Opportunities of neurotrophic therapy by the example of citicoline are considered.

Keywords: cognitive impairment, poststroke cognitive impairment, vascular cognitive impairment, dementia, poststroke dementia, prevention, treatment, citicoline.

Когнитивные нарушения представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Неослабевающий интерес к вопросам диагностики и лечения нарушений когнитивных функций обусловлен широкой распространенностью деменции. По данным ВОЗ, в 2005 г. деменцией страдали 0,379% мирового населения, в 2015 г. этот показатель составил 0,441%, но еще больший процент заболевшего населения (0,556%) может быть достигнут к 2030 г. [1].

Среди различных факторов, приводящих к стойкому нарушению когнитивных функций, одно из ведущих мест занимает цереброваскулярная патология. Посмертные исследования показывают, что значимая сосудистая патология определяется в 15–34% всех случаев деменции или в качестве самостоятельного фактора, или в комбинации с болезнью Альцгеймера [2].

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) представляют собой большую гетерогенную группу состояний, характеризующихся различными клиническими и морфологическими признаками и различной патофизиологией [3]. Морфологической основой СКН чаще всего являются постинсультные изменения или диффузное ишемическое повреждение подкоркового белого и серого вещества и стратегически важных зон (таламус, фронтотемпоральная кора, медиобазальные отделы височных долей) [4].

Длительное время развитие сосудистых когнитивных нарушений связывалось с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, обусловленного атеросклерозом церебральных сосудов, в последующем была показана связь когнитивных нарушений с перенесенным ишемическим или геморрагическим инсультом.

Можно считать, что концепция сосудистой деменции начала развиваться начиная с XVI в., когда врач Jaso de

Pratis предложил термин the «Dementia stroke correlate» в своем труде «De cerebri morbis, 1549». Позже Т. Уиллис описал наиболее важные факторы риска развития деменции, включая возраст и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), и первым привел клинические наблюдения пациентов с сосудистой деменцией, в том числе описав вариант постинсультной деменции (ПИД) [2]. Наиболее активно концепция постинсультной деменции получила развитие в прошлом веке, когда была подтверждена связь развития когнитивного снижения с объемом постинфарктных изменений головного мозга и предложен термин «Мультиинфарктная деменция» [5, 6].

Посмертные исследования показывают, что значимая сосудистая патология определяется в 15–34% всех случаев деменции или в качестве самостоятельного фактора, или в комбинации с болезнью Альцгеймера

В настоящее время среди различных вариантов сосудистых когнитивных нарушений чаще встречаются нарушения, вызванные субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией. Однако, учитывая значительное число инсультов в Российской Федерации и, соответственно, высокий риск развития когнитивных нарушений, наличие которых заметно повышает риск развития повторного инсульта и смертность, проблема постинсультной деменции сохраняет высокую актуальность и в мире, и в нашей стране [7].

В различных исследованиях показано, что частота постинсультной деменции колеблется от 25 до 41%, при этом число новых случаев деменции после инсульта увеличивается с 7% после первого года до 48% спустя 25 лет [7, 8].

Однако более современные исследования свидетельствуют о меньшей распространенности ПИД, особенно после первого инсульта. В сравнительном исследовании установлено, что риск развития деменции в ближайшем периоде после инсульта составляет 19,3%, в то время как в контрольной группе – 11% [9]. Обнаружена связь развития постинсультной деменции с локализацией, размерами очага, выраженностью признаков хронической цереброваскулярной недостаточности [10–12].

Наличие факторов риска, таких как возраст, артериальная гипертензия и гипотензия, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, курение, также связано с повышенным риском развития постинсультной деменции [13]. Предикторами развития когнитивных нарушений после первого инсульта могут быть другие неврологические синдромы (дисфагия, нарушения походки, нарушение функции тазовых органов) и низкий уровень образования [11, 14]. Данные неврологические синдромы также связаны с развитием когнитивных нарушений у пациентов с субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатией, что подтверждает значение имеющихся хронических цереброваскулярных изменений для формирования постинсультной деменции [15].

В ряде случаев определяющее значение в развитии когнитивных нарушений имеет не столько степень постинсультных структурных изменений, сколько сопутствующая инсульту нейродегенеративная патология [12, 16]. Так, по данным М. Altieri с соавт. (2004), в течение 4 лет после инсульта у 21,5% пациентов развивалась деменция, которая была связана как с наличием множественных ишемических очагов поражения, так и с кортикальной атрофией [14]. Данные обстоятельства определяют особенности проведения профилактических и лечебных мероприятий пациентам с постинсультными когнитивными нарушениями.

Профилактические мероприятия должны проводиться у всех лиц пожилого возраста, но особенно показаны при наличии высокого риска развития деменции различного генеза. Они включают общие мероприятия, такие как активная интеллектуальная и физическая деятельность, социальное взаимодействие, правильное питание, витаминная поддержка, отказ от курения, ограничение соли, приема алкоголя, борьба с избыточным весом [3, 17–19]. Не менее важным является своевременное выявление и коррекция факторов риска инсульта, что составляет основу профилактики постинсультных когнитивных нарушений.

Наилучшие результаты получены в клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности различных антигипертензивных препаратов. Показано, что контроль над артериальной гипертензией в несколько раз уменьшает вероятность развития инсульта, а следовательно, и вероятность появления интеллектуально-мнестических нарушений сосудистого генеза. По данным исследования Syst-Eur, уменьшение систолического артериального давления в среднем на 7 мм рт. ст., а диастолического на 3,2 мм рт. ст. на 55% уменьшает вероятность

возникновения деменции [20]. В исследовании PROGRESS показано, что прием комбинации периндоприла и индапамида сопровождался снижением риска развития деменции на 12%, а развития постинсультной деменции на 34% [21].

С целью профилактики острых нарушений мозгового кровообращения и, соответственно, вероятного развития постинсультных когнитивных нарушений широко используются препараты, влияющие на реологические свойства крови. У пациентов с сосудистой деменцией, получавших антитромбоцитарную терапию (или антикоагулянты при кардиоэмболии), риск смерти был достоверно ниже, однако нет убедительных данных, что также снижается и скорость прогрессирования когнитивных нарушений [22].

В различных исследованиях показано, что частота постинсультной деменции колеблется от 25 до 41%, при этом число новых случаев деменции после инсульта увеличивается с 7% после первого года до 48% спустя 25 лет

В исследовании ASPIRE-S изучался профиль когнитивных нарушений у пациентов спустя 6 месяцев после инсульта и факторы риска, связанные с постинсультным когнитивным снижением. Из 256 пациентов больше чем у половины (у 56,6%) обнаружены когнитивные нарушения различной степени выраженности, при этом лечение антигипертензивными препаратами и антикоагулянтная терапия были связаны с уменьшением риска развития когнитивных нарушений [23]. Важным является и контроль других наиболее значимых факторов риска: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии.

В лечении СКН традиционно широко применяются «вазоактивные» и ноотропные препараты, назначение которых может иметь определенное патогенетическое обоснование, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер и выбор тех или иных средств зачастую определяется личным опытом врача [24–26].

Наиболее доказанным направлением лечения когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы.

Основанием для назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при СД являются данные экспериментальных исследований, доказавших вовлечение путей холинергической трансмиссии при цереброваскулярном повреждении [3, 27–29]. Не менее эффективным является использование антагонистов NMDA-рецепторов, таких как акатинол (мемантин) [30].

В то же время ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин наиболее хорошо себя зарекомендовали при лечении пациентов с когнитивными нарушениями, обусловленными хронической цереброваскулярной недо-

статочностью, особенно при сочетании с нейродегенеративным процессом, а при постинсультных вариантах имеющихся данных недостаточно, чтобы уверенно говорить об эффективности данной терапии.

В связи с этим определенные надежды связаны с применением лекарственных средств, обладающих нейропротективными и нейротрофическими свойствами, учитывая многокомпонентный механизм их терапевтического действия. В данном обзоре мы более подробно остановимся на терапевтическом потенциале препарата цитиколин, эффективность и безопасность применения которого в лечении когнитивных нарушений подтверждены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [31].

В англоязычной литературе использование цитиколина как нейропротективного средства впервые приводится в 1974 г., когда он использовался для лечения болезни Паркинсона [32]. С этого времени большое количество статей, посвященных различным аспектам преclinical и клинической фармакологии цитиколина, было опубликовано.

Цитиколин является нуклеотидом, состоящим из цитозина, рибозы и пирофосфата. После приема обладает более чем 90%-ной биодоступностью и быстро метаболизируется. Одним из конечных продуктов метаболизма является фосфатидилхолин, выступающий как прекурсор в синтезе фосфолипидов мембран [32–35].

Таким образом, цитиколин, являясь прекурсором ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, активирует биосинтез фосфолипидов в нейрональных мембранах, стимулирует мозговой метаболизм и оказывает нейропротективный эффект при гипоксии и ишемии. Цитиколин также рассматривается как прекурсор ацетилхолина. При недостаточном количестве холина в головном мозге фосфолипиды нейрональных мембран могут включаться в процесс катаболизма для поддержания необходимого уровня холина, и экзогенный цитиколин в таком случае помогает сохранять структурную и функциональную целостность мембран [32–35].

Наиболее доказанным направлением лечения когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы

Цитиколин ингибирует апоптоз, связанный с церебральной ишемией и нейродегенерацией, усиливает нейрогенез и в связи с этим обладает потенциальным нейропластическим эффектом [33]. В экспериментах было показано, что цитиколин регулирует уровень глутаматной активности, восстанавливает активность митохондриальной АТФ-азы и мембранной Na⁺/K⁺-АТФ-азы, что приводит к подавлению активации фосфолипазы A2 и уменьшению высвобождения свободных жирных кислот в условиях гипоксии [33–35].

Цитиколин влияет на уровень нейротрансмиттеров в центральной нервной системе посредством модуляции катехоламинергической нейротрансмиссии, тем самым происходит увеличение содержания норэпинефрина в церебральной коре и гипоталамусе, так же как и дофамина в полосатом теле. Дополнительно показано увеличение серотонина в церебральной коре, стриатуме и гипоталамусе, ацетилхолина в гиппокампе и неокортексе [33, 34].

Цитиколин, являясь прекурсором ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, активирует биосинтез фосфолипидов в нейрональных мембранах, стимулирует мозговой метаболизм и оказывает нейропротективный эффект при гипоксии и ишемии

Также продемонстрирован эффект цитиколина при инсульте в виде улучшения исхода, уменьшения размеров очага после ишемии или геморрагии, а также улучшение внимания, способности к обучению, памяти на животных моделях старого мозга [34, 36, 37].

Препарат широко используется для лечения неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, деменция, черепно-мозговая травма, инсульт. Клинический эффект цитиколина в отношении когнитивных нарушений подтвержден многочисленными клиническими исследованиями.

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа легкой и умеренной тяжести с патологической изоформой гена АПОЕ4 после приема препарата в суточной дозе 1 000 мг в течение 12 нед. выявлены достоверные различия по шкале ADAS-Cog в сравнении с контрольной группой. Кроме того, по данным УЗДГ также увеличивался церебральный кровоток [38].

В ряде исследований установлено положительное влияние цитиколина на клинические исходы ишемического инсульта, в том числе и в отношении постинсультных когнитивных нарушений [39–41].

Эти данные не были подтверждены результатами международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke), включавшего 2 298 пациентов с ишемическим инсультом, что некоторыми специалистами было объяснено определенными методологическими погрешностями при оценке клинических исходов [35, 42]. При дополнительном анализе данных было показано, что достоверные различия в пользу цитиколина отмечены в подгруппах пациентов, которым не проводился тромболизис, у лиц старше 70 лет и у пациентов с менее тяжелым неврологическим дефицитом [35].

Также показан эффект препарата у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Через 12 мес. терапии улучшались показатели когнитивных функций, особенно внимания, регуляторных функций и ориентации во времени, обеспечивая тем самым лучшее функциональное восстановление и замедление прогрессирования когнитивных расстройств [37].

Открытое мультицентровое контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности применения цитиколина у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии (IDEALE) было проведено в Италии. Активную группу составили 265 пациентов в возрасте старше 65 лет, контрольную группу – 84 человека. Пациенты активной группы получали перорально 500 мг цитиколина дважды в день на протяжении 9 мес. По результатам шкалы MMSE выявлены значимые различия между основной и контрольной группами. Кроме того, отмечено уменьшение выраженности аффективных нарушений, что может быть объяснено регулирующим влиянием на уровень дофамина и норадреналина [43].

В многочисленных исследованиях показан благоприятный профиль безопасности препарата. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований показал, что общая частота побочных эффектов в группе пациентов, получавших цитиколлин, была сопоставима с группой контроля [32, 35].

Таким образом, оценивая перспективы использования цитиколина в терапии когнитивных нарушений, можно сделать вывод о целесообразности его включения в состав комбинированной мультимодальной терапии, в том числе при постинсультных когнитивных нарушениях различной степени выраженности. Хороший профиль безопасности цитиколина позволяет рекомендовать его к широкому использованию в амбулаторно-поликлинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ferri C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112-2117.
2. Iemolo F et al. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*, 2009, 6: 13.
3. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*, 2014, 4: 11-18.
4. Jellinger K. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» – a critical update. *J. Neurol. Sci.*, 2008, 270(1–2): 1-12.
5. Tomlinson B, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J. Neurol. Sci.*, 1970, 11(3): 205-242.
6. Hachinski V, Lassen N, Marshall J. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 2(7874): 207-210.
7. Tatemichi T et al. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J. neurol. neurosurg. psychiatry*, 1994, 57(2): 202-207.
8. Gorelick P et al. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: a case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Arch. Neurol.*, 1993, 50(7): 714-720.
9. Ivan C et al. Dementia after stroke. The Framingham Study. *Stroke*, 2004, 35(6): 1264-1268.
10. Censori B et al. Dementia after first stroke. *Stroke*, 1996, 27(7): 1205-1210.
11. Pohjasvaara T et al. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*, 1997, 28(4): 785-792.
12. Leys D et al. Poststroke dementia. *Neurology*, 2005, 4(1s.11): 752-759.
13. Breteler M et al. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ*, 1994, 308(6944): 1604-1608.
14. Altieri M et al. Delayed poststroke dementia A 4-year follow-up study. *Neurology*, 2004, 62: 2193-2197.
15. Емелин А.Ю. и др. Постинсультные расстройства когнитивных функций (клинико-нейровизуализационное исследование). *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. Специальный выпуск: Инсульт*, 2013, 2: 9-15.
16. Hénon H et al. Poststroke dementia. Incidence and relationship to prestroke cognitive decline / H. Hénon. *Neurology*, 2001, 57(7): 1216-1222.
17. Abbott R et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 2004, 292(12): 1447-1453.
18. Chan A et al. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.*, 2008, 23(6): 571-85.
19. Scrameas N et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 2006, 59(6): 877-879.
20. Forette F et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, 352: 1347-1351.
21. Tzourio C et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163(9): 1069-1075.
22. Erkinjuntti T et al. Emerging Therapies for Vascular Dementia and Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*, 2004, 35: 1010.
23. Mellon L et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurol.*, 2015, 15(1): 288.
24. Winblad B et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig.*, 2008, 28(9): 533-52.
25. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J. Neurol. Sci.*, 2004, 226(1–2): 67-70.
26. Le Bars P et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA*, 1997, 278: 1327-1332.
27. Wilkinson D et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 2003, 61(4): 479-86.
28. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 25(1): CD004746.
29. Ballard C et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr. Med. Res Opin.*, 2008, 9: 2561-74.
30. Orgogozo J-M et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*, 2002, 33: 1834-1839.
31. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 18(2): CD000269.
32. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. *CNS Drugs*, 2014, 28(3): 185-193.
33. Secades J, Lorenzo J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2006, 28(Suppl. B): 1-56.
34. Conant R, Schauss AG. Therapeutic Applications of Citicoline for Stroke and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Review of the Literature. *Alternative Medicine Review*, 2004, 9(1): 17-31.
35. Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(7): 1764-1769.
36. Amenta F, Tullio MDI, Tomassoni D. The cholinergic approach for the treatment of vascular dementia: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2002, 24: 697-713.
37. Alvarez-Sabin J, Roman G. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke*, 2011, 42(Suppl. 1): 40-3.
38. Alvarez X et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1999, 9: 633-44.
39. Clark W et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 1997, 49: 671-8.
40. Davalos A. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002, 33: 2850-7.
41. Парфенов В.А., Фатеева Т.Г., Косивцова О.В. Клинический опыт применения Цераксона при ишемическом инсульте. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*, 2010, 3: 67-70.
42. Dávalos A et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012, 380(9839): 349-57.
43. Cotroneo A et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin. Interv. Aging.*, 2013, 8: 131-137.

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ, д.м.н., профессор, Г.Ю. ЦАРАПКИН, к.м.н., Г.Н. ИЗOTOVA, к.б.н., А.С. ТОВМАСЯН, к.м.н., Ю.В. ЛУЧШЕВА, к.м.н.

Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ТОНЗИЛГОН® Н

В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ФАРИНГИТА

Хронический фарингит – одно из самых распространенных заболеваний в ЛОР-практике [1]. Пока специалисты не пришли к единому мнению о способах лечения хронического фарингита. Поиск комплексных лекарственных препаратов, эффективных в лечении хронического фарингита, предопределен, во-первых, попыткой избежать полипрагмазии и осложнений, связанных с проводимой терапией, во-вторых – проблемой антибиотикорезистентности. Неоценимую помощь в этом вопросе могут оказать препараты, характеризующиеся комплексным действием, в т. ч. иммуномодулирующим эффектом. Сегодня одним из широко применяемых лекарственных средств является препарат Тонзилгон® Н («Бионорика СЕ», Германия) [2].

Ключевые слова: хронический фарингит, фармакотерапия, препарат растительного происхождения, Тонзилгон® Н.

A.I. KRYUKOV, MD, Prof., N.L. KUNELSKAYA, MD, Prof., G.Y. TSARAPKIN, PhD in medicine, G.N. IZOTOVA, PhD in biology, A.S. TOVMASYAN, PhD in medicine, Y.V. LUCHSHEVA, PhD in medicine

Moscow Otorhinolaryngology Research and Practical Centre named after L.I. Sverzhovsky, Moscow Healthcare Department

THE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TONSILGON® N IN THE TREATMENT OF CHRONIC PHARYNGITIS

Chronic pharyngitis is one of the most common diseases in ENT practice. [1] Experts have not yet come to a consensus on how to treat chronic pharyngitis. The search for combination drugs which are effective in the treatment of chronic pharyngitis is determined, first, by an attempt to prevent polypharmacy and complications caused by treatment, and, second, by the problem of antibiotic resistance. The role of medications with combined action, including the immunomodulating effect, cannot be overestimated. One of the most commonly used drugs today is Tonsilgon® N (Bionorica SE, Germany). [2]

Keywords: chronic pharyngitis, pharmacotherapy, herbal medicine, Tonsilgon® N.

Тонзилгон® Н – лекарственный препарат растительного происхождения, известный с 1933 г. Интерес к нему существенно возрос с 1980–1990-х гг. В состав препарата входят корень алтея, цветы ромашки, хвощ, тысячелистник, одуванчик, листья ореха и кора дуба. Тонзилгон® Н обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, обволакивающим и анти-септическим действием. Препарат выпускается в форме капель для приема внутрь и драже.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить эффективность и безопасность применения препарата Тонзилгон® Н в качестве монотерапии с эффективностью стандартного лечения хронического фарингита (местное применение антисептических препаратов, ингаляционная терапия).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 40 взрослых (32 мужчины и 8 женщин) с хроническим катаральным фарингитом в стадии обострения, средний возраст больных соста-

вил 35 ± 5 лет. Основанием для диагноза послужили данные анамнеза, клинические симптомы обострения заболевания (першение, боль при глотании, осиплость, сухой кашель), а также результаты фарингоскопии (гиперемия, отек, инфильтрация слизистой оболочки задней стенки ротоглотки). До включения в исследование пациенты в среднем получали по три-четыре курса комплексной терапии в год по поводу обострений хронического фарингита. Продолжительность заболевания составляла от трех до пяти лет.

Тонзилгон® Н – лекарственный препарат растительного происхождения, известный с 1933 г. В состав препарата входят корень алтея, цветы ромашки, хвощ, тысячелистник, одуванчик, листья ореха и кора дуба

Критерии включения пациентов

1. Взрослые пациенты, наблюдаемые ЛОР-специалистом в амбулаторном порядке.
2. Возраст от 18 до 55 лет.
3. Диагноз хронический фарингит.

- Допустимая сопутствующая фармакотерапия: парацетамол при лихорадке, препараты для лечения сопутствующих заболеваний вне ротоглотки и органов дыхания.
- Подписанный пациентом информированный листок пациента с формой информированного согласия.

Критерии исключения пациентов

- Признаки острого бактериального заболевания, особенно тонзиллита, отита, риносинусита.
- Температура тела $\geq 38,0$ °C.
- Пациенты, которым показано назначение системной антибактериальной терапии на момент включения.
- Аллергия на компоненты фитопрепарата.
- Тяжелые сопутствующие соматические заболевания.

Эффективность лечения (оценка проводилась по клиническим симптомам с частотой один раз в неделю, субъективно – боль в горле, першение в горле, кашель и объективно – отек и гиперемия задней стенки ротоглотки) определяли по визуально-аналоговой, четырехбалльной шкале

Больные были разделены на две группы:

- Основную (n = 20), где принимали препарат Тонзилгон® Н в качестве монотерапии + щелочно-масляные ингаляции курсами, 10 ингаляций в течение каждого месяца.
- Контрольную (n = 20), где применялись местные анти-септические препараты (орошение раствором хлоргексидина) + щелочно-масляные ингаляции курсами, 10 ингаляций в течение каждого месяца.

Пациенты получали препарат Тонзилгон® Н в течение двух недель по 2 драже 5 раза в день, после исчезновения острых симптомов в течение 2 недель по 2 драже 3 раза в день. Курс лечения составил 1 месяц. Период наблюдения составил 4 месяца после лечения.

Результаты терапии препаратом Тонзилгон® Н оценивали через 4 месяца лечения. Эффективность лечения (оценка проводилась по клиническим симптомам с частотой один раз в неделю, субъективно – боль в горле, першение в горле, кашель и объективно – отек и гиперемия задней стенки ротоглотки) определяли по визуально-аналоговой (ВАШ), четырехбалльной шкале:

- 0 баллов: неэффективное – отсутствие динамики;
- 1 балл: умеренно эффективное – уменьшение симптомов заболевания;
- 2 балла: эффективное – сохранение у пациента слабых и редких проявлений тонзиллита;
- 3 балла: высокоэффективное – полное купирование симптомов основного заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отметим, что во всех случаях оценка врача полностью совпадала с субъективной оценкой пациента. Через 4 месяца после начала терапии препаратом Тонзилгон® Н у 17 (85%) из 20 пациентов лечение было высокоэффективным,


Bionorica®

Тонзиллиты? Частые простуды?
Лекарственный растительный препарат

Тонзилгон® Н



Рег. уд. П. № 014245/01; П. № 014245/02



Для детей
от 1 года
и взрослых*

 Устраняет воспаление и боль в горле

 Сокращает число рецидивов

 Повышает иммунитет

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru



Травa хвоща



Кора дуба



Корень алтея



Травa одуванчика

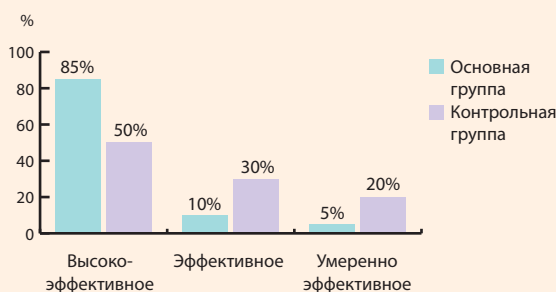
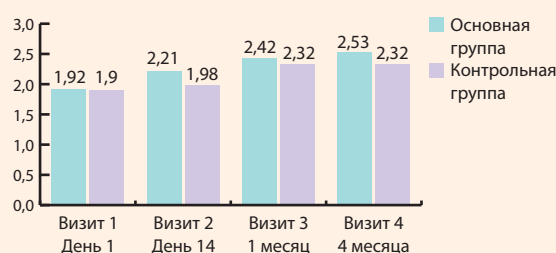
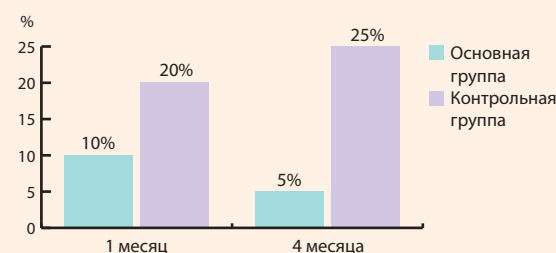


Травa тысячелистника



Цветки ромашки

*Тонзилгон® Н капли – для взрослых и детей от 1 года
Тонзилгон® Н драже – для взрослых и детей старше 6 лет

Рисунок 1. Процентное соотношение эффективности лечения в основной и контрольной группах**Рисунок 2.** Показатели эффективности лечения по четырехбалльной шкале**Рисунок 3.** Частота рецидивов заболевания в основной и контрольной группах

у двоих (10%) – эффективным, у одного (5%) – умеренно эффективным. В контрольной группе из 20 пациентов у 10 (50%) лечение было высокоэффективным, у 6 (30%) – эффективным и у 4 (20%) умеренно эффективным (рис. 1).

Как видно из рисунка 2, в среднем оценка эффективности в основной группе пациентов по ВАШ достигла $2,27 \pm 0,05$ балла. В контрольной группе оценка эффективности составила $2,13 \pm 0,02$ балла.

По нашим данным, через 4 месяца после окончания курса лечения в основной группе у одного пациента (5%) отмечался рецидив фарингита, тогда как в контрольной группе у 5 пациентов из 20 (25%) отмечался рецидив заболевания (рис. 3).

Что касается безопасности применения препарата Тонзилгон® Н, то следует отметить, что побочных эффектов, токсических осложнений, аллергических реакций в течение всего периода наблюдения у пациентов основной группы нами не зафиксировано.

В обеих группах обследуемых не отмечено ни одного случая ухудшения характера течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. При лечении обострения хронического фарингита препаратом Тонзилгон® Н в качестве монотерапии у 85% больных основной группы терапия была высокоэффективной и превосходила по этому показателю контрольную группу пациентов на 35%.
2. Результаты нашего исследования показали, что препарат Тонзилгон® Н может быть альтернативой анти-септической терапии.
3. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата Тонзилгон® Н при лечении хронического фарингита.



ЛИТЕРАТУРА

1. Sprenger F. Die konservative Behandlung der chronischen Tonsillitis. *Zschr AllgMed*, 1975, 51: 1549–1551.
2. Hansel R. Immunstimulantien. Steigerung korporeigener Abwehr als Wirkprinzip pflanzlicher Arzneimittel. *Dtsch Apoth Ztg*, 1985, 125: 155–161.

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА ДО ПОЯВЛЕНИЯ ПЕРВЫХ СИМПТОМОВ СТАЛА ВОЗМОЖНА

Ученые из Университета Эдинбурга создали диагностическую систему для обнаружения болезни Паркинсона еще до появления первых симптомов.

Как сообщает Medical Xpress, новая тест-система основана на определении физических свойств специального белка, альфа-синуклеина, в клетках головного мозга, который является специфичным для так называемых телец Леви. Образование скоплений этого белка является одним из признаков болезни Паркинсона и некоторых других форм деменции.

Так как белок альфа-синуклеин в норме в небольших количествах присутствует и в клетках головного мозга здоровых людей,

тесты, основанные на определении его количества, не позволяли точно поставить диагноз.

Новая диагностическая система определяет не только количество альфа-синуклеина, но и вязкость белка, которая оказалась разной у здоровых людей и тех, кто входил в группу риска. Тест-система была апробирована на 35 образцах, 15 из которых принадлежали здоровым людям. С ее помощью ученые верно диагностировали болезнь Паркинсона в 19 случаях из 20 и исключили это заболевание у тех, кто был здоров. Ранняя диагностика болезни Паркинсона и своевременные терапевтические меры, по мнению ученых, могут остановить прогрессирование болезни.



ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Заболевания, вызванные вирусными инфекциями дыхательных путей, занимают первое место по распространенности среди всех вирусных патологий. Такие патогены, как вирус гриппа, респираторный синцитиальный вирус, риновирус и другие, опасны не только своим прямым негативным действием на организм человека, но и тем, что усиливают течение других воспалительных заболеваний дыхательных путей, например бронхиальной астмы. Развитие новых молекулярных методов исследования в иммунологии позволило более детально раскрыть особенности жизненного цикла некоторых респираторных вирусов, а также понять механизмы противовирусной защиты организма. Согласно современным представлениям иммунная система имеет тонкий и сложный механизм противовирусного реагирования, в которой одну из главных ролей играют клетки, содержащие на своей поверхности CD4-рецепторы. Также в многочисленных исследованиях доказана ключевая роль интерферонов I, II и III типа как основной линии противовирусной защиты организма. Накопленные на сегодняшний день знания в области вирусологии и иммунологии позволяют реализовать комплексный подход в разработке новых противовирусных препаратов с целью добиться большей эффективности. Данный подход был успешно реализован при создании препарата Эргоферон, содержащего комбинацию аффинно очищенных антител к CD4, интерферону- γ и гистамину в релиз-активной форме, который обладает противовирусной, противовоспалительной и антигистаминной активностью. Влияние на CD4-рецепторы позволяет препарату активировать каскад иммунологических реакций, направленных на повышение защитных свойств организма – на борьбу с инфекционными агентами, в первую очередь вирусного происхождения. Воздействие на систему ИФН вносит равноценный с влиянием на CD4-рецепторы вклад в противовирусные свойства препарата. Уникальная комбинация свойств, высокий уровень доказательности клинической эффективности препарата, хорошая переносимость и отсутствие нежелательных лекарственных явлений позволяют отнести Эргоферон к эффективным и безопасным препаратам для лечения основных респираторных вирусных инфекций.

Ключевые слова: Эргоферон, CD4-рецепторы, интерферон- γ , гистаминовые рецепторы, релиз-активность, респираторные вирусные инфекции.

I.P. SHILOVSKY, PhD in Biology, State Scientific Center Immunology Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow
USE OF COMBINED DRUGS IN TREATMENT OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

Diseases caused by viral infections of the respiratory tract occupy the first place in prevalence among all viral pathologies. Pathogens such as influenza virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus and others that are dangerous not only due to their direct negative effect on the human body, but by the fact that they strengthen the course of other inflammatory diseases of the respiratory tract, for example bronchial asthma. Development of new molecular research methods in immunology allowed revealing in detail the peculiarities of the life cycle of certain respiratory viruses, and understanding of the mechanisms of antiviral defense. According to modern concepts the immune system is a delicate and complicated mechanism of the antiviral response, in which one of the main roles is played by cells containing on their surface CD4-receptors. Also many studies proved the key role of interferon I, II and III type as the first line of antiviral defense. The knowledge accumulated as of today in the field of virology and immunology allows us to implement a comprehensive approach in the development of new antiviral drugs with the aim to achieve greater efficiency. This approach was successfully implemented with the creation of the drug Ergoferon containing a combination of affinity purified antibodies to CD4, interferon- γ and histamine in a release-active form with antiviral, anti-inflammatory and antihistamine activity. Influence on the CD4-receptors enables the drug to activate the cascade of immunologic responses aimed at improving the protective properties of the body – to fight infectious agents, primarily viral in origin. Effects on the IFN system make an equivalent contribution to the effect on CD4-receptor to the antiviral properties of the drug. A unique combination of properties, high level of evidence of clinical efficacy, good tolerability and no adverse drug effects can refer Ergoferon to effective and safe drugs for treatment of the main respiratory viral infections.

Keywords: ergoferon, CD4 receptors, interferon- γ , histamine receptors, release-activity, respiratory viral infections.

В настоящий момент уже имеется достаточно полное представление об организации и функционировании иммунной системы – тонкого и сложного механизма с множеством вариантов иммунного реагирования, опосредованного участием большого числа

иммунных клеток, в т. ч. несущих CD4-рецептор [1, 2]. В последние десятилетия в научной литературе появилось большое количество публикаций, посвященных роли клеток с CD4-рецепторами в функционировании иммунной системы в целом и в осуществлении противовирус-

ной защиты в частности [3, 4]. Проблема распространения респираторных вирусных заболеваний неизменно остается актуальной, поскольку заболеваемость ОРВИ растет. Этот факт обостряет потребность в поиске новых эффективных препаратов для лечения основных вирусных заболеваний, препаратов, влияющих на различные звенья иммунной системы, в т. ч. и на CD4-рецепторы, и характеризующихся высокой эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием нежелательных явлений, что позволило бы их назначать и детям, и людям пожилого возраста.

CD4+Т-лимфоциты являются важным медиатором иммунологической памяти, снижение их числа или функциональной активности делает организм чувствительным к действию большого числа инфекционных агентов

CD4 представляет собой мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig, основной функцией которого является участие в качестве ко-рецептора при взаимодействии антигена с главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса II, в результате чего запускается процесс активации Т-клеток [5]. CD4-рецепторы содержатся на поверхности большого числа клеток – кортикальных тимоцитов, части зрелых периферических Т-лимфоцитов (40–50% из них почти исключительно Т-хелперы), моноцитах [6].

Т-лимфоциты имеют на своей поверхности либо CD4 (у Т-хелперов), либо CD8-ко-рецептор (у цитотоксических Т-лимфоцитов) и Т-клеточный антигенраспознающий рецептор (TCR). Ассоциация CD4 с TCR-комплексом отмечается в процессе формирования ответа на антиген. Основная роль CD4 состоит в стабилизации взаимодействия TCR с молекулами МНС класса II [7].

CD4+Т-лимфоциты играют важную роль в функционировании иммунной системы: принимают участие в выработке антител В-клетками, повышают и поддерживают ответ CD8+Т-лимфоцитов, регулируют функцию макрофагов, координируют иммунные ответы при внедрении различных патогенов, регулируют иммунные реакции, тем самым контролируя аутоиммунитет и регулируя силу и продолжительность иммунного ответа. CD4+Т-лимфоциты являются важным медиатором иммунологической памяти, снижение их числа или функциональной активности делает организм чувствительным к действию большого числа инфекционных агентов [8].

В целом ряде исследований [9, 10] была показана роль CD4+Т-лимфоцитов в противовирусной защите. В лимфатических узлах CD4+Т-лимфоциты стимулируют прочие эффекторные клетки, способствуют взаимодействию CD8+Т-клеток и дендритных клеток и стимулируют пролиферацию CD8+ и клеток памяти с фенотипом CD8+. Клетки памяти CD4+ могут обуславливать синтез противовирусных цитокинов, таких как ИФН-γ, восстановление популяции врожденных факторов, CD8+Т-клеток [11].

При инфицировании разворачивается следующий каскад событий: вирус, внедряясь, поражает различные типы клеток. Быстрая элиминация делящихся вирусов приводит к активации антигенпрезентирующих клеток (АПК) с помощью наследственно закодированных образ-распознающих рецепторов (PRRs) на их поверхности, которые определяют высокоуникальные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMPs); каждая из PAMPs является маркером достаточно больших кластеров инфекционных агентов. При этом АПК захватывает антиген путем эндоцитоза и расщепляет его до пептидных фрагментов, которые связываются внутри клетки с молекулами МНС I или II класса и выставляются на поверхность клетки. АПК мигрируют во вторичные лимфоидные органы, где представляют вирусные белки на молекулах МНС II наивным CD4+Т-клеткам. Активированные АПК также синтезируют провоспалительные цитокины, ИФН, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12 [12]. Некоторые из упомянутых факторов активируют клетки врожденного иммунитета и, таким образом, эффективно контролируют распространение вируса. Другие, например ИФН, оказывают влияние на инфицированные вирусом клетки. ИФН-α и -β выступают в качестве первой линии защиты при вирусных инфекциях [13]. Доказана их способность индуцировать в клетке т. н. противовирусное состояние, когда под действием ИФН в цитоплазме клеток активируется синтез нуклеаз и протеаз – ферментов, которые деградируют вирусные белки и вирусную РНК и ДНК. ИФН-γ, в отличие от ИФН-α и -β, обладает большей иммуномодулирующей активностью, он способен активировать макрофаги, имеет опосредованный литический эффект, потенцирует действие других ИФН [14].

Наивные CD4+Т-клетки начинают интенсивно делиться и дифференцироваться, появляется большое количество Т-эффекторов со специализированной функцией. Наиболее изученными являются Т-хелперы Th1 и Th2, которые характеризуются выработкой ИФН-γ и ИЛ-4 соответственно. Эффективность данных процессов, особенно у иммунологически «наивных хозяев», может определить дальнейший ход развития заболевания. В случае быстрого развертывания противовирусных механизмов и невысокой вирусной нагрузки и патогенности, инфекция уменьшается и большинство CD4+эффекторов погибает, но при этом остается популяция Т-клеток памяти с фенотипом CD4+, которые присутствуют в организме еще длительный период времени [15]. Т-клетки памяти с фенотипом CD4+ обладают уникальными функциональными свойствами, обеспечивающими их повышенной защитной способностью при повторном контакте с антигеном. Кроме того, CD4+Т-клетки играют еще одну важную роль при инфицировании и вакцинации. Помимо Th1 и Th2, CD4+Т-клетки после активации и экспансии дифференцируются в различные Т-хелперные субпопуляции с различными профилями цитокинов: Tregs, Th1, Th2, Th9, Th22, Tfh и Th17. Данные типы Т-клеток имеют различные функции в разворачивании иммунной реакции и поддержании баланса между компонентами иммунного ответа и защиты [16].

Успешная элиминация вируса часто опосредована комплексным ответом CD4+Т-клеток, которые охватывают

различные субпопуляции Th-клеток. Совместно разные субпопуляции T-клеток способны обусловить прямой противовирусный эффект, обеспечить участие В-клеток, цитотоксическое действие на инфицированные вирусом клетки. После повторной стимуляции T-клетки памяти с фенотипом CD4+ выполняют эффекторную функцию и ускоренно вырабатывают цитокины [17].

Таким образом, полученные на настоящий момент данные об иммунных биохимических процессах, опосредующих иммунную защиту, в т. ч. и противовирусную, доказывают сложность и иерархичность комплекса иммунных реакций. Сложность организации также подтверждается большим разнообразием клеток иммунной системы, участвующим в иммунной защите, их многофункциональностью и пластичностью, благодаря чему и достигается поддержание гомеостаза при встрече организма с чужеродными агентами. Рецептор CD4 содержится на поверхности большого числа иммунокомпетентных клеток и играет крайне важную роль в разворачивании иммунологических событий. Влияние на CD4-рецепторы влечет изменения на всех уровнях иммунного ответа, приводя к активации сложного комплекса иммунных реакций, обеспечивающих в т. ч. и противовирусное действие. Но нельзя и забывать о столь важном факторе, как ИФН, которые являются естественными белками, обладающими противовирусной активностью в отношении внутриклеточных форм вируса [18].

У взрослых пациентов, принимающих Эргоферон, отмечено значимое увеличение ИФН-α и ИФН-γ по сравнению с группой контроля, в которой не принимали Эргоферон

Таким образом, при создании препарата с противовирусными свойствами перспективен комплексный подход, позволяющий воздействовать сразу по нескольким направлениям. Данный комплексный подход был реализован при создании противовирусного препарата Эргоферон, в состав которого входит комбинация аффинно очищенных антител к CD4 (АТ CD4), к интерферону-γ (АТ ИФН-γ) и к гистамину (АТ Гис) в релиз-активной форме. Благодаря своему составу данный препарат обладает высокой противовирусной, противовоспалительной, антигистаминной и иммуномодулирующей активностью.

В ходе разработки и испытаний препарата было доказано, что АТ CD4 оказывают модулирующее влияние на функциональную активность CD4-рецептора, что приводит к нормализации иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и восстановлению субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20) [19].

АТ ИФН-γ повышают экспрессию ИФН-γ, ИФН-α/β, а также сопряженных с ними интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-10 и др.), улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие (между ИФН-γ и его рецептором), восстанавливают цитокиновый статус; нормализуют концентрацию и функциональную активность естественных антител к ИФН-γ, являющихся важным фактором естественной противовирусной

толерантности организма. Активация интерферона и связанных с ним сигнальных путей стимулируют интерферон-зависимые биологические процессы – индукцию экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II типов и Fc-рецепторов, активацию моноцитов, стимуляцию NK-клеток, регуляцию синтеза иммуноглобулинов, реализацию Th1- и Th2-иммунного ответа. Интерферон-индуцирующая активность обеспечивается за счет конформационных изменений молекулы ИФН-γ в присутствии АТ ИФН-γ, что реализуется в увеличении образующихся лиганд-рецепторных комплексов и активации последующих этапов противовирусной защиты [20, 21].

Противовирусная активность АТ ИФН-γ при профилактическом, лечебном и лечебно-профилактическом пероральном введении была показана в условиях экспериментального заражения животных РНК (гриппозная инфекция на мышах и курах, включая птичий грипп и грипп, вызванный пандемическим вирусом H1N1) и ДНК (герпетическая инфекция на мышах и генитальный герпес у морских свинок) содержащими вирусами. Противовирусная активность препарата в отношении вируса гриппа и герпес-вирусов (ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, генитальный герпес) была подтверждена и в клинических исследованиях. Кроме того, в клинических исследованиях была доказана эффективность АТ ИФН-γ при ротавирусной, коронавирусной, калицивирусной, аденовирусной, респираторно-синцитиальной инфекциях [21].

Третий компонент Эргоферона – АТ Гис регулируют гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H1-рецепторов, что реализуется в снижении тонуса гладкой мускулатуры, уменьшении сосудистой проницаемости. АТ Гис проявляют эффект антагониста по отношению к H4-рецепторам, подавляют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов и сопутствующую продукцию лейкотриенов, снижают синтез молекул адгезии, хемотаксис эозинофилов и агрегацию тромбоцитов. Эффекты АТ Гис оказывают положительное влияние на опосредованные гистаминовыми рецепторами процессы воспаления и отека [22]. В отдельных экспериментальных исследованиях было показано, что АТ Гис обладают противоаллергическим, противоотечным, спазмолитическим действием [22]. В клинических исследованиях была подтверждена эффективность АТ Гис в лечении сезонного аллергического ринита у детей и подростков [23].

Эргоферон, являясь комплексным препаратом, объединяет свойства входящих в него компонентов, которые обладают синергичным действием [24]. На настоящий момент в литературе представлены результаты целого ряда клинических исследований, подтверждающие эффективность Эргоферона в лечении самых распространенных вирусных заболеваний (ОРВИ, грипп) у детей и взрослых, в т. ч. пожилого возраста [25]. Помимо очевидного клинического эффекта, состоящего в сокращении длительности и выраженности симптомов вирусных заболеваний (грипп, ОРВИ), препарат характеризуется отсутствием нежелательных явлений, в т. ч. и при такой сопутствующей патологии, как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма [26, 27], онко-

логические и кардиоваскулярные заболевания [28]. Причем необходимо отметить, что эффект препарата наступает с первого дня лечения [29]. При лечении ОРВИ и гриппа на фоне приема Эргоферона также наблюдается торможение развития бактериальных осложнений и обострения хронических заболеваний [30].

Влияние на CD4-рецепторы позволяет Эргоферону активировать каскад иммунологических реакций, направленных на повышение защитных свойств организма – на борьбу с инфекционными агентами, в первую очередь вирусного происхождения

Анализ клеточного звена иммунной системы (CD4, CD8, CD16) и значений иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 при приеме Эргоферона продемонстрировал значимое возрастание указанных параметров. У взрослых пациентов, принимающих Эргоферон, отмечено значимое увеличение ИФН-α и ИФН-γ по сравнению с

группой контроля, в которой не принимали Эргоферон [30]. Также подтверждено наличие у препарата и антигистаминных свойств, что выражалось в снижении уровня гистамина в сыворотке крови в период реконвалесценции по сравнению с группой контроля [31].

В педиатрической практике при приеме Эргоферона при ОРВИ, помимо достоверного уменьшения основных симптомов заболевания, уже на 3-й день отмечалось статистически значимое повышение уровня ИФН-α, ИФН-γ и IgA по сравнению с группой контроля соответственно [32].

Таким образом, влияние на CD4-рецепторы позволяет Эргоферону активировать каскад иммунологических реакций, направленных на повышение защитных свойств организма – на борьбу с инфекционными агентами, в первую очередь вирусного происхождения. Воздействие на систему ИФН вносит равноценный вклад в противовирусную защиту, и благодаря синергизму отмечается усиление противовирусной активности. Влияние на гистамин-зависимые реакции, наряду с модифицирующим эффектом АТ Гис, способствует эффективной борьбе с симптомами заболеваний.







ЛИТЕРАТУРА

- Laidlaw BJ, Craft JE, Kaech SM. The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory. *Nat Rev Immunol*, 2016 Feb, 16(2): 102-11.
- Tubo NJ, Jenkins MK. CD4+ T Cells: guardians of the phagosome. *Clinical Microbiology Reviews*, 2014, 27(2): 200-213.
- Meng X, Yang J, Dong M, Zhang K, Tu E, Gao Q et al. Regulatory T cells in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol*, 2016 Mar, 13(3): 167-79.
- Spitz C, Winkels H, Bürger C, Weber C, Lutgens E, Hansson GK et al. Regulatory T cells in atherosclerosis: critical immune regulatory function and therapeutic potential. *Cell Mol Life Sci*, 2016 Mar, 73(5): 901-22.
- Ryu SE, Truneh A, Sweet RW, Hendrickson WA. Structures of an HIV and MHC binding fragment from human CD4 as refined in two crystal lattices. *Structure*, 1994 Jan, 15,2(1): 59-74.
- Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов: обзор. *Иммунология*, 2010, 31(3): 153-168.
- Звездова Е.С., Гриненко Т.С., Побезинская Е.Л., Побезинский Л.А., Казанский Д.Б. Корецепторная функция CD4 в ответе на молекулу МНС класса I. *Молекулярная биология*, 2008, 42(4): 662-672.
- Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 445-489.
- Brown DM, Lee S, Garcia-Hernandez Mde L, Swain SL. Multifunctional CD4 cells expressing gamma interferon and perforin mediate protection against lethal influenza virus infection. *J Virol*, 2012, 86: 6792-803.
- Zens KD, Farber DL. Memory CD4 T cells in influenza. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 386: 399-421.
- Strutt TM, McKinstry KK, Dibble JP, Winchell C, Kuang Y, Curtis JD, et al. Memory CD4+ T cells induce innate responses independently of pathogen. *Nat Med*, 2010, 16: 558-564.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805-820.
- Doly J, Civas A, Navarro S, Uze G. *Type-I interferons – expression and signalization. Cellular and molecular life sciences*, 1998, 54(10): 1109-1121.
- Medical microbiology: 4-th Ed. E. by S. Baron. University of Texas Medical Branch at Galveston. 1996. Ch. 49.
- McKinstry KK, Strutt TM, Swain S L. Regulation of CD4+ T-cell contraction during pathogen challenge. *Immunol. Rev.*, 2010, 236: 110-124.
- Zygmunt B, Veldhoen M. T helper cell differentiation more than just cytokines. *Adv Immunol*, 2011, 109: 159-96.
- Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(2): 136-148.
- Iijima N, Iwasaki A. Access of protective antiviral antibody to neuronal tissues requires CD4 T-cell help. *Nature*, 2016, 533(7604): 552-6.
- Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты – новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практ. медицина*, 2014, 7(83): 14-20.
- Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 44(3): 54-76.
- Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: Издательство РАМН, 2008, 336.
- Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*, 2014, 1:40-45.
- Петров В.И., Смоленов И.В., Сапунова Н.И., Котельникова М.П., Эпштейн О.И. Прогистам в лечении сезонного аллергического ринита у детей и подростков: простое слепое рандомизированное сравнительное исследование. Тез. докл. II Всероссийского конгресса по детской аллергологии. М., 2003, 164.
- Заплатников А.Л. Современные подходы к терапии ОРВИ у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2015, 3-4.
- Ржанникова Н.И., Ржанникова А.Н., Соловьева Е.Ю. Клиническая эффективность Эргоферона при острых респираторных вирусных инфекциях у пожилых. *Академический журнал Западной Сибири*, 2012, 3: 45.
- Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы (по материалам XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство»). *Поликлиника*, 2012, 3: 92-95.
- Сабитов А.У., Ершова А.В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой. *Практическая медицина*, 2015, 2(87): 85.
- Шаповалова Ю.С. Клинико-фармакологическое обоснование и опыт применения инновационного релиз-активного препарата в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 2: 4-8.
- Аверьянов А.В., Бабкин А.П., Барт Б.Я., Волчецкий А.Л., Минина Е.С., Козырев О.А. и соавт. Эргоферон и Осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012, 57(7-8): 23-30.
- Веровщиков В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении Эргоферона. *Антибиотики и химиотерапия*, 2011, 56: 9-10.
- Веровщиков В.К., Борзунов В.М., Кузнецов П.Л., Удилов В.С. Совершенствование этиопатогенетической терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций при использовании иммунотропных препаратов. IV Ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням. М., 2012, 85.
- Крамарьов С.О., Закордонцев Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями. *Современная педиатрия*, 2014, 8(64): 1-4.



Эргоферон

**Мощный противовирусный препарат
с противовоспалительным и антигистаминным
эффектами, с изученным механизмом действия
и высоким уровнем доказательности¹**

-  Быстрый клинический результат уже с первого дня терапии ОРВИ и гриппа²
-  Активен в отношении основных респираторных вирусов⁴
-  Снижает потребность в симптоматической терапии в 2 раза³
-  Разрешен к применению у детей с 6-ти месяцев⁴



Пер. № 007362/10



ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
Россия, 127473, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9
Тел./факс: (495) 276-15-71, www.materiamedica.ru

Реклама. Информация для специалистов

1. <https://clinicaltrials.gov>, <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Н.А. Геппе, Е.Г. Кондюрина, Антибиотики и химиотерапия, 2014, 59; 5—6
3. А.Л. Заплатников, Е.Г. Кондюрина, Детские инфекции 2015, №3
4. На основе инструкции по медицинскому применению препарата Эргоферон

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Е.А. ШЕВЧИК, к.м.н., С.В. МОРОЗОВА, д.м.н., профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ШКОЛА ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

Актуальность проблемы острого риносинусита обусловлена широкой распространенностью данной патологии, а также тенденцией к росту заболеваемости. В статье освещены этиопатогенетические особенности данного заболевания, основные принципы терапии острого риносинусита согласно европейским, американским, а также отечественным согласительным документам. Отдельное внимание уделено проблеме антибиотикотерапии острого бактериального риносинусита.

Ключевые слова: острый бактериальный риносинусит, антибиотикотерапия острого бактериального риносинусита.

E.A. SHEVCHUK, PhD in medicine, S.V. MOROZOVA, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State Medical University
OTORHINOLARYNGOLOGIST SCHOOL: PRINCIPLES OF ACUTE RHINOSINUSITIS THERAPY

The urgency of the acute rhinosinusitis problem is justified by the high incidence rate of this pathology as well as by the trend to the prevalence rate of this disease. The article describes etiopathogenetic peculiarities of this disease, major principles of acute rhinosinusitis therapy in accordance with European, American as well as domestic approval documents. Special attention is given to the problem of the antibiotic therapy of acute bacterial rhinosinusitis.

Keywords: acute bacterial rhinosinusitis, antibiotic therapy of acute bacterial rhinosinusitis.

Термин «риносинусит» объединяет группу воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, поскольку в настоящее время считается, что при развитии воспалительного процесса слизистой оболочки полости носа неизменно поражается также слизистая околоносовых пазух. Острый риносинусит занимает лидирующее место среди инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. По данным зарубежных авторов, в европейских странах ежегодно риносинуситом болеет каждый седьмой житель. Количество заболевших в год в США составляет 31 млн человек [9]. В России эта цифра намного меньше и составляет всего лишь 10 млн, однако, скорее всего, это связано с низкой обращаемостью населения за медицинской помощью [7].

Такая высокая распространенность данной патологии неувидительна, ведь острый риносинусит является наиболее частым осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Острый синусит может развиваться при любом ОРЗ, вызванном различными респираторными вирусами (рино-, корона-, аденовирусом или каким-либо другим возбудителем). В основе патогенеза заболевания лежит нарушение мукоцилиарного транспорта вследствие разрушения мерцательного эпителия вирусными агентами, а также воспалительные явления слизистой оболочки, сопровождающиеся отеком и повышением экссудации. Все это приводит к обтурации естественных соустьев, нарушению их дренажной функции, скоплению экссудата в полости пазух с возможным присоединением вторичного бактериального воспаления [4, 7].

К предрасполагающим факторам развития синусита, безусловно, относятся анатомические особенности полости носа (деформация перегородки полости носа, буллы

средних носовых раковин, гиперпневматизация клетки бугорка носа (agger nasi), инфраорбитальная клетка (Галлера), парадоксальный изгиб средней носовой раковины, аномалии строения крючковидного отростка, дополнительное соустье верхнечелюстной пазухи, узкий носовой клапан), а также сопутствующие заболевания, которые предрасполагают к отеку слизистой оболочки или недостаточности мукоцилиарного транспорта (аллергический ринит, муковисцидоз, синдром Картагенера и др.). Иммунодефицитные состояния также предрасполагают к развитию синусита. Из раздражителей, способствующих развитию заболевания, стоит, прежде всего, отметить сигаретный дым, который приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта полости носа, снижению местного иммунитета, развитию отека слизистой оболочки.

Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) 2012 г., острый риносинусит (ОРС) у взрослых пациентов определяется как острое воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух (появившееся внезапно и продолжающееся не более 12 недель), характеризующееся наличием двух или более симптомов, из них обязательным симптомом является заложенность носа или наличие выделений из носа или по задней стенке глотки, а дополнительными признаками боль или давление в области лица и гипосмия или anosmia [12]. Риноскопически или эндоскопически при этом определяется отечность слизистой полости носа, а также слизисто-гнойное отделяемое в области среднего носового хода. У детей, кроме затрудненного носового дыхания, о синусите может свидетельствовать кашель, который возникает при раздражении слизисто-гнойным отделяемым задней стенки глотки.

В Руководстве по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом (ОБРС) Американского общества по инфекционным болезням IDSA предложены более детализированные клинические критерии постановки диагноза риносинусита (табл. 1) [10]. Диагноз считается правомочным при наличии не менее 2 основных симптомов или 1 основного и не менее чем 2 дополнительных симптомов [10].

Таблица 1. Критерии постановки диагноза ОРС (IDSA, 2012)

Основные симптомы	Дополнительные симптомы
Гнойные выделения из полости носа	Головная боль
Гнойные выделения по задней стенке глотки	Боль, чувство давления, распирания в ухе
Заложенность носа	Галитоз
Чувство распирания, давления или боль в области лица	Боль в зубах
Гипосмия/аносмия	Кашель
Лихорадка	Утомляемость

Острый риносинусит длится менее 12 недель и сопровождается полным исчезновением симптомов после выздоровления. Заболевание может носить рецидивирующий характер, когда симптомы риносинусита, длящиеся не более 4 недель, возникают несколько раз в год, чередуясь с бессимптомными «светлыми» промежутками, длительностью не менее 8 недель.

Острый риносинусит может иметь вирусную, бактериальную, реже – грибковую этиологию. В подавляющем большинстве случаев (90–98%) причиной заболевания являются вирусы. Согласно данным компьютерной томографии, у 87% пациентов с симптомами простуды продолжительностью более 48 часов присутствует синусит [IDSA]. Однако бактериальная инфекция в синусовых пазухах на этом этапе заболевания отсутствует у 98% больных. Вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей. Исходя из этого, согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) 2012 г., выделяют поствирусный и острый бактериальный риносинусит (ОБРС).

Поствирусный острый риносинусит характеризуется усилением симптомов после 5 дней острой респираторно-вирусной инфекции или сохранением симптомов после 10 дней. При этом острый бактериальный риносинусит характеризуется более тяжелым течением – лихорадкой $>38^{\circ}\text{C}$, выраженной болью в области лица, гнойным секретом в полости носа.

Клиническое определение формы синусита чрезвычайно важно, так как именно ОБРС требует назначения антибактериальной терапии, а также может приводить к развитию серьезных орбитальных и внутричерепных осложнений [10].

«Золотым стандартом» диагностики острого бактериального риносинусита является выделение бактерий в высокой концентрации из клинического материала, полученного из синуса [18]. Однако мазки из среднего носового хода всегда контаминированы микрофлорой полости носа. В большинстве случаев бактериологический состав не соответствует микрофлоре пораженной придаточной пазухи носа, особенно при наличии блока соустья. Достоверную информацию о микробиологическом составе содержимого пазухи можно получить только при пункции. Однако данная процедура является инвазивной и достаточно травматичной и должна проводиться по строгим показаниям.

Большинство российских специалистов считают рентгенографию придаточных пазух носа обязательной для подтверждения диагноза острого бактериального риносинусита. Однако исследования показали, что рентгенологические изменения в околоносовых пазухах большинства пациентов с ОРВИ неотличимы от таковых при ОБРС [11]. Поэтому в соответствии с руководствами EPOS и IDSA 2012 г. при неосложненном течении острого риносинусита рентгенологические исследования не показаны.

Таким образом, ведущее место в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального риносинусита занимает анализ клинических данных. Одним из важных критериев при этом является длительность заболевания.

Исследование, посвященное изучению патогенеза риновирусной инфекции, продемонстрировало, что продолжительность заболевания может варьировать от 1 до 33 дней, однако при этом большинство пациентов выздоравливает или чувствует облегчение симптомов через 7–10 дней. Таким образом, важным критерием, позволяющим отличить ОРВИ от бактериального риносинусита является длительность присутствия симптомов [11]. Исследования показали, что в 60% случаев при длительности симптомов ОРВИ более 10 дней из отделяемого синусов высевается бактериальная флора [16].

Основываясь на полученных данных в Руководстве по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом (ОБРС) Американского общества по инфекционным болезням IDSA критериями для постановки диагноза *острый бактериальный риносинусит* являются следующие: сохранение симптомов заболевания более 7–10 дней, появление «второй волны» симптомов после 5-го дня заболевания, начало заболевания с выраженных симптомов (лихорадки $\geq 39^{\circ}\text{C}$ и гнойных выделений из носа), сохраняющихся в течение 3–4 дней от начала заболевания [10].

Еще одной важной клинической задачей при остром риносинусите является определение степени тяжести заболевания.

В европейских рекомендациях с этой целью предлагается использовать визуально-аналоговую шкалу, где по 10-балльной шкале пациент должен оценить степень тяжести своих симптомов. При этом легкой степени заболевания соответствует значение от 0 до 3 баллов, средней степени тяжести – от 4–7 баллов, более 7 бал-

Таблица 2. Степень тяжести течения острого синусита

Степень тяжести	Симптомы
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие лихорадочной реакции Умеренно выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность) Отсутствие головных болей в проекции околоносовых пазух Отсутствие осложнений
Среднетяжелая	<ul style="list-style-type: none"> Температура не выше 38,0 °С Выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность) Ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении головой или наклоне головы Наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит) Отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> Температура выше 38,0 °С Выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель) умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность) Периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи Наличие внутричерепных или орбитальных осложнений

Таблица 3. Уровень доказательности и рекомендаций по лечению риносинусита у взрослых EPOS, 2012

Терапия	Уровень доказательности	Уровень рекомендаций	Значимость
Антибиотики	Ia	A	Да, при остром бактериальном риносинусите
Топические глюкокортикостероиды (интраназальные ГКС)	Ia	A	Да, в основном при поствирусном аллергическом риносинусите
Добавление интраназальных ГКС к антибиотикам, добавление пероральных ГКС к антибиотикам	Ia	A	Да, при остром бактериальном риносинусите
Промывание носа физраствором	Ia	A	Да
Антигистаминный препарат (АГП) + деконгестант	Ia	A	Да, при вирусном остром риносинусите
Ипратропия бромид	Ia	A	При вирусном остром риносинусите
Пробиотики	Ia	A	Для профилактики
Цинк, витамин С, эхинацея	Ib	C	Нет
Фитопрепараты, аспирин, НПВП, парацетамол	Ib (1 исследование)	A	Да, при вирусном и поствирусном остром риносинусите
Добавление пероральных АГП у пациентов с аллергией		B	Нет
Паровые ингаляции	Ia (-) – неэффективно	A (-) – не использовать	Нет
Кромогликат	Ib (-) – неэффективно		Нет
Деконгестанты (монотерапия), муколитики	Нет данных	D	Нет

лов означает тяжелую степень риносинусита. Однако определение степени тяжести самим пациентом во многом субъективно, поэтому в российских рекомендациях по ведению пациентов с острым риносинуситом предложено определять степень тяжести заболевания по клиническим признакам, которые отражены в *таблице 2*.

На сегодняшний день имеется широкий набор лекарственных препаратов, использующихся в лечении риносинусита. Уровень доказательности и рекомендаций по применению препаратов у взрослых представлен в *таблице 3*. Современные руководства по лечению острого бактериального риносинусита (EPOS 2012 г. и IDSA 2012 г.) не рекомендуют использовать деконгестанты, антигистаминные препараты и муколитики при ОБРС [10, 11]. В то же время в качестве средства симптоматической терапии рекомендованы интраназальные глюкокортикостероиды, особенно у пациентов с аллергическим ринитом в анамнезе. Данная группа лекарственных средств применяется как в качестве монотерапии при поствирусном риносинусите, так и в сочетании с системной антибактериальной терапией у пациентов с ОБРС. В тяжелых случаях ОБРС руководство EPOS 2012 г. рекомендует даже использование пероральных кортикостероидов коротким курсом с целью уменьшения выраженного воспаления и болевого синдрома [11]. Ирригационная терапия также имеет доказанную эффективность согласно руководствам EPOS 2012 г. и IDSA 2012 г.

Отечественные рекомендации по лечению острого риносинусита во многом сходны с европейскими и американскими согласительными документами.

Так, важное место в терапии занимает местная глюкокортикостероидная терапия. В настоящее время в России зарегистрированы пять видов кортикостероидных препаратов для местного применения: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фураат и флутиказона фураат. Из них только мометазон

зарегистрирован в России в качестве терапевтического средства для монотерапии при острых неосложненных синуситах, без признаков бактериальной инфекции, а также для комбинированной терапии обострений хронических синуситов.

Элиминационно-ирригационная терапия также включена в стандарты лечения как в зарубежных, так и в отечественных рекомендательных документах. Для этих целей могут быть использованы как изотонические, так и гипертонические растворы морской воды, которые также обладают противоотечным действием, и за счет осмоса обеспечивают дополнительную разгрузку околоносовых пазух.

В то же время российские рекомендации по использованию топических лекарственных препаратов характеризуются рядом отличий.

Так, в отечественных согласительных документах допускается возможность назначения местных антибактериальных препаратов как в комплексе с системным применением антибиотиков, так и в качестве альтернативного метода лечения легкой формы острого риносинусита.

При этом в практике оториноларингологов России широко распространена практика введения в околоносовые пазухи растворов антибиотиков, предназначенных для внутримышечного или внутривенного введения, а также антисептиков. Однако стоит учитывать, что данные препараты не адаптированы для внутриполостного

введения и крайне неблагоприятно воздействуют на мерцательный эпителий, значительно нарушая его функцию.

Российские рекомендации признают «абсолютно необходимым» применение топических деконгестантов. Так называемая «разгрузочная терапия» позволяет восстановить нормальную аэрацию пазух, восстановить проходимость соустьев, тем самым улучшая дренажную функцию мерцательного эпителия. Это позволяет предотвратить развитие осложнений. Кроме того, затруднение носового дыхания является тягостным симптомом, который в наибольшей степени снижает качество жизни пациентов. Назальные деконгестанты могут применяться местно в виде капель, геля или спрея, а также системно. Системные препараты не рекомендованы для лечения острых синуситов, так как являются психостимуляторами.

К топическим назальным препаратам этой группы относятся эфедрина гидрохлорид, нафазолин, оксиметазолин, ксилометазолин, тетразолин, инданазолин и др.

Следует помнить, что все топические деконгестанты необходимо применять в той форме, которая соответствует данной возрастной категории. Также с целью предотвращения возникновения медикаментозного ринита использование деконгестантов должно быть ограничено 5–7 днями.

Еще одним нежелательным эффектом применения назальных деконгестантов является их циелитоксическое действие, которое изучается достаточно давно. В экспе-

АМОСИН®

(амокксициллин)



Обладает широким спектром антибактериального действия

PN№-000748/01; PN№000748/02

Показания

- инфекции органов дыхания ;
- инфекции ЛОР-органов ;
- инфекции мочеполовой системы ;
- гинекологические инфекции ;
- инфекции органов ЖКТ ;
- инфекции кожи и мягких тканей



Лекарственные формы:

капсулы 250мг №20;
таблетки 500мг №10; таблетки 250мг №10;
порошок для суспензий для приема внутрь 125мг, 250мг и 500мг

ЛС 001736

Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО "ПОЛЛО" г. Курган (3522) 46 54 83, 46 24 67

Производство: ОАО "Синтез" (г. Курган)

риментах показано выраженное снижение частоты биения ресничек в зависимости от препарата и его концентрации. В исследовании *in vitro* T. Hofmann и соавт. (1995 г.) продемонстрировано угнетение мукоцилиарного клиренса при воздействии нафазолина и оксиметазолина. В отличие от этих препаратов ксилометазолин и фенилэфрин не вызывали подобных изменений в культуре клеток мерцательного эпителия [15]. В другом похожем исследовании немецкие ученые проследили зависимость цилиостатического эффекта от концентрации используемого деконгестанта: 0,001 и 0,01% оксиметазолин не влияли на скорость работы цилиарного аппарата, в то время как в концентрации 0,1% препарат вызывал необратимое повреждение ресничек. Действие 0,1% ксилометазолина было частично обратимым. Как ни странно, несмотря на наиболее выраженную системную токсичность, нафазолин во всех исследуемых концентрациях не оказал угнетающего или деструктивного действия на мукоцилиарный транспорт [17]. В настоящее время проводится поиск способов нивелировать данный побочный эффект. Так, в ряде исследований доказано, что цилиотоксическое действие связано не с самим веществом-симпатомиметиком, а с консервантами, входящими в состав препарата, прежде всего бензалкония хлоридом [17]. Кроме исключения из состава лекарственного препарата веществ-консервантов, с целью нивелирования цилиотоксического действия данной группы препаратов в состав капель и спреев включают водно-солевые растворы, а также декспантенол.

Центральное место в терапии острого бактериального риносинусита занимают антибактериальные препараты. В ряде исследований было продемонстрировано, что в 70% случаев острый бактериальный риносинусит завершается самопроизвольным выздоровлением без применения антибактериальных препаратов [9]. Также в ряде работ продемонстрировано отсутствие достоверных раз-

личий по скорости исчезновения симптомов острого бактериального риносинусита при назначении пациентам амоксициллина или плацебо [12].

Однако при проведении систематических обзоров, выполненных с 2005 г. по 2012 г., при оценке эффективности антибиотиков в сравнении с плацебо у взрослых пациентов улучшение или выздоровление было отмечено в 72,9% случаев при антибактериальной терапии и в 65,0% при применении плацебо [11]. Таким образом, антибактериальные препараты обеспечивают достоверное улучшение исхода заболевания. Несомненно, эффективность антибиотикотерапии была бы более значимой при возможности исключения из исследований пациентов с вероятным вирусным риносинуситом, не нуждающихся в антибактериальной терапии.

При остром бактериальном риносинусите, в связи с трудностями получения материала для микробиологического исследования, а также необходимостью ожидания результатов в течение 3–7 дней, антибактериальные препараты назначаются эмпирически. Однако нельзя при этом забывать об основных принципах антибиотикотерапии, таких как:

1. Высокая активность антибиотика *in vitro* в отношении основных возбудителей ОБРС
2. Отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности
3. Подтвержденная эффективность и безопасность антибактериального препарата.

По данным многочисленных исследований, основными возбудителями ОБРС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43, 22–35 и 2–10% случаев соответственно [13], однако данные микробиологических исследований могут значительно различаться в зависимости от географического местоположения даже в пределах одной страны.

Амосин® (ОАО «Синтез») – препарат амоксициллина, полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы пенициллинов. По своим фармакологическим свойствам близок к ампициллину, но, в отличие от него, обладает лучшей биодоступностью при пероральном приеме благодаря наличию гидроксильной группы. Это молекулярное изменение увеличивает скорость всасывания препарата, за счет чего происходит меньшее разрушение β-лактамного кольца и создание в крови высоких концентраций за меньшее время. Благодаря этому таблетки амоксициллина можно назначать вместо инъекционной

формы ампициллина, что обеспечивает экономическую выгоду и простоту применения.

Амоксициллин ингибирует транспептидазу, нарушает синтез пептидогликана (компонент клеточной стенки бактерий) в период деления и роста, вызывает лизис бактерий. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus* spp.; и аэробных грамотрицательных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp.

Прием пищи не влияет на всасывание амоксициллина. Действие развивается через 15–30 мин. после введения и длится 8 ч. Максимальная концентрация препарата определяется в плазме крови через 1–2 ч после приема внутрь. Амоксициллин хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма.

Амосин® выпускается в таблетках, содержащих 250 и 500 мг амоксициллина, капсулах с содержанием действующего вещества 250 мг, а также в пакетиках с порошком для приготовления суспензии для приема внутрь по 125, 250 и 500 мг. Применяется внутрь. Режим дозирования устанавливают индивидуально.



Так, согласно данным российских исследований, доминирующими возбудителями бактериального риносинусита у взрослых пациентов также являются пневмококк и гемофильная палочка, а *M. catarrhalis* выделяется только в единичных случаях. Тем не менее в отдельных исследованиях отмечается изменение общепринятой картины результатов микробиологического исследования при ОБРС, преобладание в отдельных популяциях гемофильной палочки, а также выделение из мазков стрептококков различных серогрупп. [2, 7].

Несомненно, наиболее значимым из этих микроорганизмов является пневмококк *S. pneumoniae*, что связано с низкой частотой его спонтанной эрадикации (всего 30%), в то время как для *H. influenzae* и *M. catarrhalis* этот показатель составляет 60 и 80% соответственно. Для других возможных возбудителей (анаэробы, стрептококки, включая *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*) вероятность спонтанной эрадикации составляет 50/50 [13].


Следовательно, при эмпирическом подборе антибактериального препарата должна учитываться его активность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Streptococcus spp.* и *S. aureus*.

Крайне важно учитывать антибиотикорезистентность микроорганизмов, которая отличается не только в различных странах, но также и в отдельных регионах и областях внутри одной страны. Основным механизмом резистентности является продукция β -лактамаз, которые вырабатывают штаммы *S. Pneumonia*, *H. influenza*, *S. au-*

reus, *M. Catarrhalis* и др. Так, например, в РФ отмечается высокая резистентность штаммов *S. Pneumoniae* и гемофильной палочки к ко-тримоксазолу и тетрациклинам. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к макролидам, составляет около 10%. У штаммов гемофильной палочки частота продукции бета-лактамаз, по данным различных исследований (2006–2009 гг.), варьировала от 5 до 9% [2, 6].

Данные по чувствительности пневмококков к пенициллину и амоксициллину свидетельствуют, что в большинстве регионов РФ пневмококки сохраняют высокую чувствительность к пенициллину и особенно к амоксициллину [1].

Одним из отечественных препаратов амоксициллина является Амосин®, который производится фармацевтическим заводом ОАО «Синтез». Полусинтетический пенициллин обладает бактерицидным действием, имеет широкий спектр действия. Нарушает синтез пептидогликана (опорный полимер клеточной стенки) в период деления и роста, вызывает лизис бактерий. Выпускается в дозе 250 и 500 мг в таблетках и в дозе 250 мг в капсулах. Используется в качестве стартовой терапии острого бактериального риносинусита.

Таким образом, применение препарата Амосин® в терапии острого гнойного синусита полностью соответствует спектру и способствует их быстрой и надежной эрадикации основного спектра возбудителей, предотвращая развитие осложнений и обеспечивая редукцию основных клинических симптомов и выздоровление. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. / Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. Dynamics of resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics in Russia in the period 1999–2009.
2. Колосов А.В., Гучев И.А., Кречикова О.И. Острый бактериальный риносинусит у военнослужащих: этиология, чувствительность к антибиотикам и эффективность антимикробной терапии. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2009, 11(1): 14–21. / Kolosov A.V., Guchev I.A., Krechikova O.I. Acute bacterial rhinosinusitis in military servicemen: etiology, sensitivity to antibiotics and effectiveness of antimicrobe therapy. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 2009, 11(1): 14–21.
3. Лопатин А.С. Антибиотикотерапия острых воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Consilium medicum*, 2003, 05(4): 1–8. / Lopatin A.S. Antibiotic treatment of acute inflammatory diseases of paranasal sinuses. *Consilium medicum*, 2003, 05(4): 1–8.
4. Янов Ю.К. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей. СПб, 2002, 23 с. / Yanov Y.K. et al. Practical recommendations on antibiotic therapy of sinusitis. Guidance for doctors. Spb, 2002, 23 p.
5. Рязанцев С.В. Острый синусит. Подходы к терапии. Метод. реком. Москва, 2003, 16 с. / Ryazantsev S.V. Acute sinusitis. Approaches to therapy. Methodical guidance. Moscow, 2003, 16 p.
6. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации. *Consilium medicum*, 2007, 9(1). / Sidorenko S.V. Trends in spread of antibiotic resistance among causative agents of community acquired infections in the territory of the Russian Federation. *Consilium medicum*, 2007, 9(1).
7. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. и др. Антибактериальная терапия синусита. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 1999, 1(1): 83–88. / Strachunsky L.S., Kamanin E.I., Tarasov A.A. et al. Antibacterial therapy of sinusitis. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 1999, 1(1): 83–88.
8. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. с соавт. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2005, 7(4): 337–349. / Strachunsky L.S., Tarasov A.A., Kryukov A.I. et al. Causative agents of acute bacterial rhinosinusitis. Results of multi-center microbiological study SSSR. *Klin. Microbiol. Antimicrob. Khimioter.*, 2005, 7(4): 337–349.
9. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.*, 2004, 193: 3–5.
10. Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.*, 2012, 54(8): e72–e112.
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(1): 1–12.
12. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 307(7): 685–692.
13. Hadley JA, Pfaller MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2007, 57(3 Suppl): 47–54.
14. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ*, 1995, 311: 233–6.
15. Hofmann T, Wolf G, Koidl B. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. *Laryngorhinootologie*, 1995, 74(9): 564–7.
16. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 137: S1–S31.
17. Mickenhagen A, Siefer O, Neugebauer P, Stennert E. The influence of different alphasymphathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of in vitro cultured human nasal mucosa cells. *Laryngorhinootologie*, 2008, 87(1): 30–8.

К ВОПРОСУ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Развитие и течение многих патологических процессов, в т. ч. инфекционно-воспалительных, сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма [1]. Все чаще традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к противомикробным средствам [2]. В связи с этим широкое применение получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [3–7].

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, иммунитет, иммунокоррекция.

V.A. BULGAKOVA, MD, Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ON ISSUE OF IMMUNE MODULATORS APPLICATION IN THERAPY AND PREVENTION OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN
Development and course of many pathological processes, including infectious and inflammatory, are accompanied by disturbances in functioning of the body immune system [1]. The traditional etiotropic therapy of infectious diseases is complicated by development of resistance of pathogens to antimicrobials [2]. Due to this methods of therapy based on modulation of the immune response have been widely used [3–7].

Keywords: acute respiratory viral infections, immunity, immune correction.

Профилактика и лечение болезней органов дыхания определили необходимость развития иммуномодулирующей терапии. Современная стратегия иммуномодулирующей терапии базируется на большом числе результатов исследований различных способов, с помощью которых иммунная система уничтожает постоянно проникающие в организм чужеродные антигены (патогены и аллергены) или возникающие в нем опухолевые клетки; для этого она обладает сложнейшим набором постоянно взаимодействующих неспецифических (врожденных) и специфических (приобретенных) механизмов [8, 9].

Главные компоненты неспецифического иммунитета – фагоциты: нейтрофилы, моноциты (в крови) и макрофаги (в тканях), альвеолярные макрофаги (в легких), купферовы клетки (в синусах печени), синовиальные клетки (в суставных полостях), мезангиальные фагоциты (в почках) и т. д., основная функция которых – захватывать и переваривать проникающие извне микроорганизмы. К факторам врожденного иммунитета относятся также белки комплемента, белки острой фазы и цитокины.

Специфический иммунитет приобретается в результате контакта организма с антигеном – «диким» (возбудителем заболевания) или «ослабленным» (входящим в состав вакцин) – и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями являются лимфоциты, а гуморальными – иммуноглобулины [10].

Существует мнение, что разработка действенных и безопасных средств иммунокоррекции и методов их применения может в корне изменить тактические схемы

лечения больных. Например, отсутствие эффективного контроля над многими инфекционными болезнями с помощью этиотропной химиотерапии определяет актуальность поиска альтернативных подходов, в частности основанных на модуляции противoinфекционного иммунитета [4]. В согласительном документе международной экспертной группы Комитета по изучению новых направлений в антимикробной терапии отмечено, что терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением [11].

Иммуномодулирующая терапия – это стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа. Она не оказывает непосредственного воздействия на патоген и не вызывает развития лекарственной устойчивости микробов. Благодаря этому применение иммуномодуляторов в клинической практике может стать решением стремительного распространения антимикробной резистентности. Иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с иммунными расстройствами, у которых применение антибактериальных препаратов и вакцинации часто оказывается недостаточно эффективными [12]. Иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической неотложной терапии и профилактики при появлении нового возбудителя или биологической атаке [13].

Методы иммуномодуляции. Выделяют специфические и неспецифические, активные и пассивные методы иммуномодуляции. Целью активной специфической

иммунотерапии является формирование адаптивного иммунного ответа. Существенной проблемой при разработке эффективных методов в этом направлении является требование к сохранности иммунной системы пациента (т. е. отсутствие иммунодефицита). Неспецифическая иммунотерапия менее селективна по сравнению со специфической. Ее цель – активировать работу всей иммунной системы с расчетом на усиление, в т. ч. и защиту против конкретного патогена. Основными недостатками этого направления являются, кроме требования к иммунной системе ее способности адекватного ответа на стимулятор, также и проблема возможной «распыленности» этого ответа, что может привести к неэффективному расходованию ресурсов иммунной системы и преждевременному ее истощению [14].

Иммуномодуляторы – препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы [15], которые применяются с целью повышения эффективности этиотропной терапии; увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях; предупреждения инфекционных осложнений у лиц групп риска по развитию вторичной иммунной недостаточности; нормализации нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга.

В клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые (синтетические). К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. К эндогенным препаратам относятся цитокины и иммунорегуляторные пептиды. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят, например, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат препараты тимического и костномозгового происхождения. Одним из эффективных и безопасных направлений считается использование химически чистых иммуномодуляторов, среди которых выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения [11, 15].

Принципы назначения иммуномодуляторов носят лишь рекомендательный характер и требуют обязательной коррекции у каждого конкретного пациента с учетом многих факторов. При назначении иммуномодуляторов учитывают концепцию рационального использования лекарств, согласно которой каждый пациент имеет право на проведение фармакотерапии, адекватной его клиническому состоянию, в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного, в течение должного периода времени и по низкой цене [16]. Необходимыми качествами приемлемости препарата являются доказанная эффективность и безопасность препарата, отсутствие привыкания к нему, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, предсказуемость схемы метаболизма и пути выведения из организма, известная совместимость с другими препаратами, используемыми в комплексной терапии [17]. Иммуномодуляторы не должны вызывать

сенсibilизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также потенцировать их у других медикаментов [18]. Предпочтительным качеством считается легкость доставки препарата в область назначения и возможность энтерального пути введения.

Иммуномодуляторы в комплексной терапии инфекционно-воспалительных болезней у детей. Одна из основных проблем периода детства – инфекционно-воспалительные заболевания, в частности острые респираторные инфекции. Это связано с незрелостью иммунной защиты у детей – «взрослую конфигурацию» иммунная система приобретает только в подростковом возрасте [19]. До этого времени дети составляют группу высокого риска в отношении инфекционных заболеваний. У них может быть нарушена элиминация чужеродных антигенов любого происхождения, повышена заболеваемость и может развиваться торпидность к проводимой терапии. В этой ситуации врачи нередко переоценивают возможную роль антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний и назначают антибиотики чаще, чем это необходимо. Так, например, при острых инфекциях верхних дыхательных путей, которые у 90% больных вызваны вирусами, антибиотики в разных странах продолжают назначать в 70–80% случаев [20, 21], что является причиной серьезных побочных эффектов: формирования лекарственной аллергии и псевдоаллергии к антибиотикам, развития устойчивых штаммов пневмотропных бактерий, нарушения микробиоты кишечника, повышение затрат на лечение и др. Одной из уязвимых по этой причине групп детей являются часто болеющие дети.

Специфический иммунитет приобретается в результате контакта организма с антигеном – «диким» (возбудителем заболевания) или «ослабленным» (входящим в состав вакцин) – и характеризуется формированием иммунологической памяти

Часто болеющие дети (ЧБД) – это группа детей, выделяемая при диспансерном наблюдении, характеризующаяся более высоким, чем у сверстников, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями. У детей в возрасте старше трех лет в качестве критерия включения в группу ЧБД предлагается также использовать инфекционный индекс, определяемый как соотношение суммы случаев острых респираторных инфекций (ОРИ) в течение года к возрасту ребенка. Термин ЧБД был предложен еще в середине 80-х гг. прошлого столетия, когда с целью рациональной организации реабилитационных мероприятий в педиатрической службе сочли целесообразным выделить склонных к повышенной заболеваемости ОРИ детей в особую категорию диспансерного наблюдения [22]. Установлено, что частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунорезистентности организма, срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыха-

ния, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы) и раннему развитию хронической патологии. Однако формальный подход при отборе детей в группу ЧБД определяет высокую вероятность диагностических ошибок. В результате этого нередко имеет место позднее выявление патологических состояний, требующих целенаправленной и/или специфической терапии (хронический тонзиллит, рецидивирующий аденоидит, аллергический ринит, бронхиальная астма и др.). Данные обследования ЧБД дошкольного возраста свидетельствуют, что в 65,4% случаев формальным был не только отбор в эту группу, но и само диспансерное наблюдение [23]. Практически у каждого 3-го пациента, несмотря на длительный (1–3 года) период наблюдения в группе ЧБД, требовалось уточнение диагноза. Среди впервые выявленной патологии часто диагностировали хронические заболевания носоглотки. При этом 46,3% детей с рекуррентными респираторными инфекциями ранее вообще не были осмотрены врачом-оториноларингологом. Особо настораживал тот факт, что у 15,4% детей, несмотря на частые ОРВИ, протекавшие с затяжным течением или с бактериальными осложнениями в виде среднего отита, гнойного ринита, также отсутствовало наблюдение у ЛОР-врача. В целом поздняя диагностика хронического тонзиллита была отмечена у 38,1% детей, рецидивирующего аденоидита – у 31,8%. Кроме этого, у 14,2% детей впервые был выявлен рецидивирующий бронхит, а у 8,1% – аллергический ринит и бронхиальная астма. При этом дети с указанными формами патологии на протяжении ряда лет ошибочно трактовались как ЧБД, что определяло отсутствие эффекта от проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий. В то же время было установлено, что своевременное уточнение диагноза значительно повышает эффективность оздоровительных мероприятий [24]. Поэтому для своевременного и адекватного оказания помощи часто болеющему ребенку уже на самых ранних этапах наблюдения важно правильно установить форму патологии, что обеспечит его эффективное лечение.

Любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, помимо эффекта на этот компонент, будет оказывать и общее неспецифическое воздействие на иммунную систему в целом

Показано, что иммунная система у детей подвержена онтогенетической последовательности «созревания» различных иммунных факторов. В основном она завершается к 12–14 годам, и к этому возрасту количественные и функциональные характеристики иммунитета соответствуют показателям у взрослых [19]. Характерной особенностью функции иммунной системы детей 2–6 лет является высокая пролиферативная активность лимфоцитов, при этом фракция недифференцированных, «наивных» лимфоцитов у детей больше, чем у взрослых. Характерен также высокий уровень клеточной цитотоксичности и активная продукция

цитокинов [25–27]. Именно в этом возрасте происходит переключение иммунного ответа на инфекционные антигены с превалирования Th2-лимфоцитарного ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-лимфоцитарный ответ, типичный для инфекционного ответа взрослых. Таким образом, возрастные особенности иммунной системы организма ребенка также являются фактором, обуславливающим более высокую его чувствительность к инфекциям и менее дифференцированный (по сравнению со взрослыми) ответ иммунной системы в целом на воздействие инфекции.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия респираторных инфекций. Эффективным методом профилактики инфекций у детей является вакцинация, приводящая к развитию специфической резистентности [28–30]. Специфическая иммунопрофилактика проводится против гриппа, пневмококковой инфекции и *Haemophilus influenza* типа *b*, сегодня также возможно проведение пассивной иммунопрофилактики респираторной вирусной инфекции.

Кроме вакцинопрофилактики, используются также методы неспецифической активации иммунной системы с применением иммуномодулирующих препаратов. Различают два направления иммунного ответа на воздействие инфекционного антигена [31]. 1. Центробежный механизм, когда происходит одновременная активация иммунокомпетентных клеток от макрофагов до В-лимфоцитов, сопровождающаяся каскадом выработки цитокинов и интерлейкинов, инициирующих развитие как неспецифического, так и специфического иммунитета. Таким действием обладают иммуномодуляторы бактериального и синтетического происхождения. 2. Центро-стремительный, в основе которого лежит активация и дифференцировка Т-клеточного звена, продукция интерлейкина-2 (IL-2) и фактора некроза опухоли-α (TNFα), обладающих плейотропным действием, вызывающим в итоге повышение активности В-звена иммунной системы. Такой способностью, например, обладают иммуномодуляторы тимического происхождения.

Некоторые иммуномодуляторы (например, миелопид) способны активировать иммунную систему в обоих направлениях. Однако избирательность действия иммуностропных препаратов относительна. Это обусловлено тем, что главными регуляторами иммунитета, опосредующими действие на различные звенья (неспецифические и специфические) иммунной системы, являются цитокины, а они обладают множественными и разнообразными эффектами на иммунную систему. Очевидно, что любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, помимо эффекта на этот компонент, будет оказывать и общее неспецифическое воздействие на иммунную систему в целом. В связи с этим выбор иммуномодулирующего препарата в клинической практике вызывает особые трудности. Для активации противоинфекционного иммунитета целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, т. е. вызывающих центробежную активацию иммунитета [32].

Активация иммунного ответа на воздействие антигена может быть как недостаточной, так и избыточной, что усугубляет течение болезни, приводя к тяжелым повреждениям в организме [33, 34]. Цель иммуномодуляции заключается в том, чтобы интенсивность иммунных реакций предотвращала патогенное действие возбудителя, снижала воспаление, ограничивала микробную нагрузку и в конечном итоге вызвала уничтожение патогена, но при этом не приводила к существенным нарушениям жизнедеятельности самого организма [3, 4].

Таким образом, иммуномодулирующая терапия позволяет значительно облегчить тяжесть течения инфекционных болезней. Определение возможностей модуляции противоинфекционного иммунитета представляется актуальным в условиях чрезмерного и необоснованного применения антибиотиков. При этом важным направлением дальнейших исследований является выявление биомаркеров для стратификации пациентов, выбора оптимальной терапии и мониторинга ее эффективности.

ПРАКТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЗОКСИМЕРА БРОМИДА ДЛЯ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Примером иммуномодулятора, сочетающего высокую клиническую эффективность и высокий профиль безопасности, является азоксимера бромид. Его основные эффекты: иммуномодулирующий, антиоксидантный, антитоксический, мембранопротекторный и хелатирующий. Очень важно, что в отличие от иммуномодуляторов микробного или растительного происхождения молекула препарата не имеет чужеродной антигенной нагрузки [35].

Иммуномодулирующая активность азоксимера бромида обусловлена его прямым воздействием на фагоцитирующие клетки, естественные киллеры и стимуляцией антителообразования, прием препарата способствует более быстрой элиминации из организма чужеродных агентов [15, 31, 35].

Антиоксидантные свойства азоксимера бромида связаны с его способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала; уменьшением концентрации каталитически активного двухвалентного железа. Он защищает клетки от повреждающего действия ряда токсических веществ, что определяет мембранопротекторные свойства препарата [31].

Исследования показали, что азоксимера бромид повышает иммунную резистентность организма в отношении разнообразных возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей [35]. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, азоксимера бромид обладает выраженной антиоксической активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Препарат способен блокировать как растворимые токсические вещества, так и микрочастицы, оказывающие ток-

сическое действие в отношении живых клеток, что особенно важно при развитии респираторной инфекции.

Измененные параметры иммунного статуса, выявляемые у длительно и часто болеющих респираторными инфекциями пациентов, запускают механизм формирования хронической воспалительной патологии. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, могут осуществляться с помощью местного (сублингвального) применения иммуномодуляторов вследствие ведущей роли местной системы защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм [11]. В открытом сравнительном исследовании на большой выборке пациентов ($n = 280$) в возрасте 12–18 лет показана эффективность использования азоксимера бромида в сочетании с витаминным комплексом для профилактики острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Включение азоксимера бромида в схему *предсезонной иммунопрофилактики ОРЗ* (в табл. 12 мг 2 р/сут сублингвально 10 дней) совместно с приемом витаминного комплекса способствовало снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в 3 раза по сравнению с подростками, не получавшими иммуномодулятор ($p < 0,05$), а также уменьшению частоты других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии) [36].

Для часто болеющих респираторными инфекциями лиц характерна хроническая воспалительная патология лимфоидного кольца (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Аденоидно-тонзиллярная гипертрофия рассматривается как следствие хронического антигенного раздражения. При объективном обследовании этой группы пациентов отмечаются изменение назодитограммы, увеличение микробного обсеменения. После курса иммунотерапии (раствор азоксимера бромида интраназально по схеме 0,15 мг/кг/сут ежедневно 10 дней) у этих пациентов отмечены нормализация носового дыхания, исчезновение катаральных явлений; улучшение самочувствия (уменьшение головной боли, симптомов интоксикации); уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины; уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей; нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцим); снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения. Ни в одном случае применения препарата не было зарегистрировано общих и местных побочных реакций [37].

Доказана эффективность, безопасность и селективность иммуномодулятора при применении в комплексной терапии у детей, страдающих *рецидивирующим обструктивным бронхитом* (назначался в дозе 0,1 мг на 1 кг 1 р/сут с интервалом 2–3 дня, курсом 5 инъекций). При купировании обострений, возникающих после проведенного курса азоксимера бромида, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолитиков, в 3 раза – глюкокортикостероидов [38].

Было установлено, что включение азоксимера бромид в комплексную терапию внебольничной пневмонии способствует уменьшению длительности интоксикационного периода; сокращению времени регрессирования очага пневмонии по данным рентгенологических исследований (время достоверной положительной динамики начала рассасывания пневмонической инфильтрации сокращается на 19%, а время практически полного рассасывания пневмонической инфильтрации – на 26%, у больных с абсцедирующей пневмонией образуется участок пневмосклероза); снижению числа возможных осложнений (острой инфекционной деструкции легочной паренхимы, синдрома острого повреждения легкого, острого инфекционного миокардита, синдрома токсической почки и т. д.); нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней на 25% [39]. Результаты комплексного лечения с применением азоксимера бромида больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии показали преимущественное влияние препарата на клеточные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось устранением развития бактериальной эндотоксинеми и влиянием на факторы антиэндотоксинового иммунитета. Таким образом, несомненен тот факт, что повреждающее действие инфекционного фактора на легочную ткань зависит не только от вирулентности микроорганизма, но и от значительно измененной системы иммунитета человека. В этой связи *при острой пневмонии обоснованно назначение азоксимера бромида по 6–12 мг в/м или в/в через день в зависимости от тяжести состояния, курсом в 10 инъекций.*

Для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы

Известно, что для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, т. е. вызывающих центробежную активацию иммунитета, соответствующую естественному ходу развития иммунных реакций [15]. Кроме того, элиминация большинства патогенных микробов из макроорганизма осуществляется в конечном итоге с помощью клеток фагоцитарной системы. Следовательно, азоксимера бромид можно рекомендовать препаратом первого выбора при лечении инфекций, особенно у часто болеющих пациентов.

Азоксимера бромид активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и NK-клетки, вызывая повышение их функциональной активности только при исходно сниженных показателях [15, 31, 35, 39]. Активация

макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками. Следствием этого является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под влиянием азоксимера бромида в движение приходит вся иммунная система организма, но это движение соответствует естественному ходу активации иммунитета, наблюдаемого при развитии любого иммунного ответа. В то же время *уникальной особенностью азоксимера бромида является то, что при взаимодействии с моноцитами периферической крови человека он активирует синтез TNF-α только у людей с исходно низкими или средними уровнями его продукции. У лиц с исходно высокими уровнями препарат не оказывает влияния или несколько понижает продукцию этого цитокина. Такие свойства азоксимера бромида исключают минимальную возможность гиперактивации иммунной системы под его влиянием, что является важным условием применения любого иммуностропного препарата.* Серьезным преимуществом по сравнению с другими препаратами являются его детоксицирующие, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, что делает азоксимера бромид идеальным препаратом для лечения и профилактики хронических инфекционных процессов. Указанные свойства азоксимера бромида, обладающего преимущественным эффектом на клетки фагоцитарной системы, определяют и тактику его применения для лечения хронических инфекционно-воспалительных процессов у часто болеющих пациентов (хронический тонзиллит, хронический риносинусит, латентная персистирующая вирусная инфекция и др.). В этих случаях препарат должен назначаться одновременно с антибактериальной и противовирусной терапией, поскольку антибактериальный препарат или другое лекарственное средство снижают функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма.

Продолжающиеся исследования показали способность азоксимера бромида стимулировать образование интерферона (IFN), что связывают с его воздействием на антиген-презентирующие клетки: макрофаги и дендритные клетки [40]. Было обнаружено, что при совместном культивировании азоксимера бромид усиливает экспрессию на мембране дендритных клеток ко-стимулирующих молекул CD80+ и CD86+, играющих исключительно важную роль в образовании иммунологического синапса с Т- и В-лимфоцитами. Азоксимера бромид стимулирует процесс презентации дендритными клетками специфических антигенов Т-клеткам, что проявляется в повышенной их пролиферации и синтезе IFN-γ. Дендритные клетки, нагруженные смесью гемагглютининов и молекулы Азоксимера бромида, обладали способностью стимулировать пролиферацию аутологических CD4+-Т-клеток и индуцировать синтез CD4+-Т-клетками IFN-γ. Причем в последнем случае продукция этого цитокина была более интенсивной, чем при активации дендритных клеток смесью гемагглютининов и липополисахари-

дов (ЛПС). А как известно, ЛПС – одни из наиболее сильных стимуляторов системы интерферонов.

Важным в вопросах иммунокоррекции является возможность применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Их назначение не рекомендуется при острых процессах, т. к. это может утяжелить течение основного заболевания за счет срыва компенсаторных иммунологических реакций [35]. Так, при вирусной инфекции происходит естественная активация Т-киллеров. Дополнительная активация последних иммуномодулятором может вызвать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом, что усугубит явля-

ния интоксикации и может привести к летальному исходу. Высокой степенью активации Т-киллеров обладают иммуномодуляторы тимического и бактериального происхождения, являющиеся также мощными индукторами провоспалительных цитокинов [15]. В отличие от других системных иммуномодуляторов азотсоединения бромидов, благодаря структурному строению его молекулы, может назначаться не только с иммунопрофилактической целью, но и в острый период инфекционно-воспалительного заболевания [35]. Это, как уже указывалось, связано с его выраженным иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантным эффектами.



ЛИТЕРАТУРА

- Атауллаханов Р.И., Гинцбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем. *Детские инфекции*, 2005, 4(1): 11-21.
- Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(2): 185-230.
- Noel M.K. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. *Inter Immunopharm*, 2000, 22(12): 1083-91.
- Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*, 2013, 85(11): 100-8.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Ларькова И.А., Ксензова Л.Д., Седова М.С. Иммуномониторинг в оценке эффективности иммуноотерапии atopической бронхиальной астмы у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2013, 4: 15-9.
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Смирнов И.Е., Ксензова Л.Д., Ларькова И.А. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2014, 93(3): 92-100.
- Иммуноотерапия: руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 672.
- Козлов И.Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний. *Вестник РАМН*, 2011, 1: 42-50.
- Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки. *Иммунология*, 2006, 27(6): 368-378.
- Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. Регуляторная роль иммунной системы в организме. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 2010, 96(8): 787-805.
- National Research Council. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics. Washington, DC: The National Academies Press, 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>
- Morton B, Pennington SH, Gordon SB. Immunomodulatory adjuvant therapy in severe community-acquired pneumonia. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2014, 8(5): 587-96.
- Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Клименко С.М. Гипотеза о связи так называемых неинфекционных заболеваний с инфекционными возбудителями. *Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация*, 2004, 4(34): 3-4.
- Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med*, 2003, 9(3): 269-77.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. классификация, механизм действия. *Рос. аллергол. журн.*, 2005, 4: 30-43.
- Юшков В.В. Качественная информация по рациональному использованию иммунокорректоров. *Вестник Уральской медицинской академии наук*, 2011, 2-2(35): 76-7.
- Иммуномодуляторы и вакцинация. Под редакцией М.П. Костинова, И.Л. Соловьевой. М.: Медпресс, 2013.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология*, 2006, 3(5): 22-9.
- Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 639.
- Barlam TF, Morgan JR, Wetzler LM, Christiansen CL, Drainoni ML. Antibiotics for respiratory tract infections: a comparison of prescribing in an outpatient setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(2): 153-9. doi: 10.1017/ice.2014.21
- Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*, 2011, 128(6): 1053-1061. doi:10.1542/peds.2011-1337.
- Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003: 180.
- Иванов В.А., Шарапов Н.В., Заплатников А.Л. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления. *РМЖ*, 2007, 15(21): 1559-64.
- Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2015, 94(1): 167-168.
- Смирнова Г.И. Часто болеющие дети – профилактика и реабилитация. М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. 2013: 126.
- Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Мещеряков К.Л., Якушенкова А.П., Светлова Е.А. Цитокины при хронической воспалительной патологии лимфоидной ткани глотки у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2010, 4: 7-11.
- Смирнов И.Е., Митюшин И.Л., Кучеренко А.Г., Бакрадзе М.Д. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей. *Российский педиатрический журнал*, 2014, 17(4): 14-9.
- Esposito S, Marchisio P, Principi N. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2008, 27(11): 149-153. doi: 10.1097/INF.0b013e31818a542b.
- Bleek GM, Osterhaus AD, Swart RL. RSV 2010: recent advances in research on respiratory syncytial virus and other pneumoviruses. *Vaccine*, 2011, 29: 7285-7291.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал*, 2013, 5: 4-14.
- Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3(3): 41-7.
- Bangert M, Wright AK, Rylance J, Kelly MJ, Wright AD, Carlone GM, Sampson JS, Rajam G, Ades EW, Kadioglu A, Gordona SB. Immunoactivating Peptide P4 Augments Alveolar Macrophage Phagocytosis in Two Diverse Human Populations. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2013, 57(9): 4566-9.
- Casadevall A, Pirofski L. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2003, 1: 17-24.
- Mullangi PK, Shahani L, Koirala J. Role of endogenous biological response modifiers in pathogenesis of infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am*, 2011, 25(4): 733-54. doi: 10.1016/j.idc.2011.07.003.
- Полиоксидоний в клинической практике. Под редакцией А.В. Караулова. Сер. Актуальные вопросы медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 135 с.
- Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. *Иммунология*, 2005, 4: 214-217.
- Вавилова В.П., Крекова Н.П., Сечная Е.В. и др. Современные возможности профилактики респираторных инфекций в образовательных дошкольных учреждениях. *Вест оториноларинг*, 2010, 3: 68-70.
- Лопатина В.А., Ширшев С.В. Использование полиоксидония для коррекции иммунной системы при бронхообструктивном синдроме у детей. *Иммунология*, 2006, 27(4): 241-245.
- Караулов А.В., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М. и др. Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии, иммунокоррекция. Уфа, 2010: 182 с.
- Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона. *Лечащий врач*, 2010, 10: 2-5.

Г.Н. НИКИФОРОВА, д.м.н., В.М. СВИСТУШКИН, д.м.н., профессор, К.Б. ВОЛКОВА
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

НОВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ЦЕФАЛОСПОРИН

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Острый риносинусит и назофарингит – одни из самых распространенных нозологий, с которыми ежедневно сталкиваются врачи различных специальностей. Лечение нетяжелых бактериальных осложнений т. н. «простудных» заболеваний в условиях стационара приобретает всю меньшую популярность и является экономически необоснованным. Повышение резистентности микроорганизмов к имеющимся антибиотикам, участвовавшие случаи хронизации инфекции – все это заставляет искать новые способы этиотропного лечения бактериальных инфекций.

Ключевые слова: острый риносинусит, назофарингит, антибактериальная терапия, пероральный антибиотик, цефалоспорины 3-го поколения, цефдиторен, Спектрацеф.

G.N. NIKIFOROVA, MD, V.M. SVISTUSHKIN, MD, Prof., K.B. VOLKOVA

Sechenov First Moscow State Medical University

NEW PERORAL CEPHALOSPORIN IN THERAPY OF PATIENTS WITH BACTERIAL INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACTS DEPARTMENTS

Acute rhinosinusitis and nasopharyngitis are one of the most widely spread nosologies which doctors of various specialties face. Therapy of non-grave bacterial complications of the so-called colds in conditions of the inpatient clinic acquires lower popularity and is economically unviable. Increase of resistance of microorganisms to existing antibiotics, infection chronization cases that became more frequent – all this makes searching for new ways of etiotropic therapy of bacterial infections.

Keywords: acute rhinosinusitis, nasopharyngitis, antibacterial therapy, peroral antibiotic, third generation cephalosporins, cefditoren, Spectracef.

Наиболее частым поводом обращения больных к практикующим клиницистам различных специальностей являются симптомы острого воспаления верхних отделов респираторного тракта и уха – риносинусита, назофарингита, тонзиллофарингита, ларинготрахеита, отита. В холодное время года и в межсезонье количество таких пациентов возрастает многократно. Острые респираторные заболевания являются самой распространенной инфекционной патологией в развитых странах, в среднем взрослый ежегодно заболевает т. н. «простудой» не реже 2–3 раз в год, ребенок – до 6–10 раз [1, 2]. Неадекватная терапия инфекций дыхательной трубки способствует затяжному течению и хронизации патологического процесса, развитию различных осложнений и нежелательных эффектов. Рост устойчивости микроорганизмов к этиотропным препаратам и значительные финансовые потери – частое следствие нерационального лечения острых респираторных инфекций. Переоценить экономический и моральный ущерб в этих случаях достаточно сложно. Одной из основных проблем в лечении пациентов с респираторной патологией является определение показаний к системной антибиотикотерапии. Избыточное назначение системных антибактериальных препаратов в мире имеет глобальный характер, необходимо соблюдение строгих правил при использовании такого лечения. Показанием для назначения антибактериальных средств является документированная или предполагаемая с высокой вероятностью бактериальная

этиология заболевания. На течение вирусной инфекции назначение антибиотиков не оказывает никакого влияния, а мнение о возможности предотвращения у больных на фоне такой терапии бактериальных осложнений не находит подтверждения в клинической практике [3]. Патоморфологически респираторные инфекции являются воспалением слизистой оболочки полости носа и глотки, характеризующимся гиперемией, отеком и экссудативными проявлениями различного характера. Наиболее часто в роли причинного фактора воспаления верхних отделов дыхательных путей выступают респираторные вирусы или значительно реже представители бактериальной флоры. В подавляющем большинстве случаев бактериальному воспалению предшествует вирусный процесс. Основными вирусными агентами при респираторной патологии являются риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синтициальные вирусы, коронавирусы, метапневмовирусы человека и др. Предрасполагающими факторами присоединения бактериальной инфекции являются несвоевременное и неадекватное лечение вирусного заболевания, иммунодефицитные состояния, сопутствующая хроническая патология, нарушения архитектоники органов (искривление перегородки носа, гипертрофия носовых раковин, аномалии остиомеатального комплекса, добавочное соустье в/ч пазухи, рубцово-спаечные процессы, гипертрофия лимфоидных образований) и другие факторы [4–8]. В большинстве случаев бактериальные воспалительные процес-

сы в полости носа, околоносовых пазухах и среднем ухе обусловлены такими возбудителями, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, однако не стоит также забывать об атипичных патогенах, к которым относятся *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, и других возможных этиотропных факторах – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, аэробных грамотрицательных микроорганизмах, грибковой флоре. У ряда пациентов (до 20%) определяются микстинфекции, в т. ч. бактериально-вирусные ассоциации. Для нозокомиальных процессов характерно преобладание грамотрицательных микроорганизмов, анаэробы обычно выявляются при сопутствующей стоматологической патологии. Наиболее значимыми возбудителями внебольничного бактериального риносинусита до настоящего времени остаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. С течением времени пневмококки выработали устойчивость ко многим антимикробным препаратам, на современном этапе отмечается практически повсеместное распространение резистентных штаммов этого возбудителя. По данным исследования TEST, пенициллин-резистентными на современном этапе являются 33% штаммов пневмококков в мире, к макролидам в среднем устойчивы 23% штаммов пневмококков, достигая в некоторых регионах 80%, причем к макролидам устойчивость данных микроорганизмов нарастает достаточно быстро [9, 10]. На этиологию бактериальных риносинуситов влияют анамнестические, географические, социально-экономические и некоторые другие факторы.

В глотке наиболее важными и частыми возбудителями бактериальных процессов являются β-гемолитические стрептококки группы А (БГСА). Несмотря на то что до настоящего времени все штаммы БГСА сохраняют чувствительность к пенициллинам, важным аспектом является возможность инактивации в глотке данных антибиотиков β-лактамазами ко-патогенов (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), в пользу чего свидетельствует лучшая клиническая эффективность цефалоспоринов второго и третьего поколения в лечении больных острым стрептококковым тонзиллофарингитом [11]. В литературе описана связь между применением макролидов и частотой устойчивости к ним БГСА. Так, в некоторых странах Европы при росте потребления макролидов в три раза резистентность БГСА к ним увеличилась с 5 до 19%, а на фоне снижения использования данных антибиотиков отмечалось и уменьшение уровня устойчивости [12]. Необходимо также учитывать, что, являясь экстрацеллюлярными патогенами, β-гемолитические стрептококки группы А продуцируют многочисленные инвазивные факторы, позволяющие им проникать в тонзиллярные эпителиальные и лимфоидные клетки. Внутриклеточно расположенные стрептококки недоступны для диагностики традиционными микробиологическими методами и для элиминации рядом антибактериальных препаратов. Стрептококковая ангина (острый стрептококковый тонзиллофарингит), как правило, развивается без предшествующего вирусного процесса. Определенное значение в развитии инфекционного воспаления в глотке имеют также стрептококки групп С и

G, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. В редких случаях при фарингеальной патологии выявляются синегнойная палочка, анаэробы, энтеробактерии, грибы, микстинфекция. Необходимо учитывать, что острый тонзиллофарингит может быть одним из проявлений специфических заболеваний [4–8, 12, 19].

Основанием для назначения системных антибактериальных препаратов является достоверное подтверждение бактериальной природы патологического процесса. Широкое и неадекватное использование антибактериальной терапии является главной причиной развития резистентности микроорганизмов. Феномен бактериальной устойчивости представляет большую проблему в терапии инфекционных заболеваний населения и создает реальную угрозу здравоохранению во всем мире. Необходимо менять тактику назначения системных антибиотиков – они должны использоваться только в случае абсолютной необходимости, с соблюдением оптимальных дозировок и продолжительности лечения. При определении показаний к назначению системной антибактериальной терапии необходимо использование точных и валидированных клинических критериев для установления бактериальной природы заболевания, определение соотношения пользы и риска, тактика «ожидание и наблюдение», выделение ситуаций, когда назначение антибиотиков может быть противопоказано [8, 14, 20].

Несмотря на то что до настоящего времени все штаммы БГСА сохраняют чувствительность к пенициллинам, важным аспектом является возможность инактивации в глотке данных антибиотиков β-лактамазами ко-патогенов, в пользу чего свидетельствует лучшая клиническая эффективность цефалоспоринов второго и третьего поколения в лечении больных острым стрептококковым тонзиллофарингитом

Общеизвестно свойство микроорганизмов к спонтанной эрадикации, частота которой определяется видом инфекционного агента. Так, результаты рандомизированных клинических исследований показали, что до 70% случаев острого бактериального риносинусита заканчиваются самопроизвольным выздоровлением без применения антибиотиков. Кроме того, отсутствуют достоверные различия скорости исчезновения симптомов заболевания при назначении пациентам антибиотика или плацебо [6, 14, 21, 23]. Однако спонтанное выздоровление у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания наблюдается в единичных случаях, часто встречаются ситуации, трудно поддающиеся терапии, имеющие высокий риск рецидивирования и хронизации патологического процесса. Возможность самопроизвольного разрешения бактериального процесса не является основанием не назначать системное этиотропное лечение при наличии показаний, т. к. заранее спрогнозировать



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

вать течение и исход заболевания достаточно сложно. Большинство оториноларингологов рекомендуют применять системные антибиотики для предотвращения неблагоприятного развития патологического процесса. Так, до начала применения антибиотиков внутричерепные осложнения на фоне гнойных инфекций ЛОР-органов наблюдались у 2% больных и до 25% всех пациентов соответствующих отделений составляли больные с внутричерепными осложнениями, а в настоящее время аналогичные осложнения имеют место в 0,04–0,15% клинических случаев [22–25]. Клиническая практика и данные литературы предоставляют четкие доказательства сокращения длительности симптомов и предотвращения ранних гнойных осложнений у больных острым стрептококковым тонзиллофарингитом при использовании системной антибактериальной терапии, в т. ч. отмечается снижение риска горизонтального распространения возбудителя. Рациональная антибактериальная терапия, обеспечивая бактериологическую эрадикацию возбудителей, уменьшает риск клинической неудачи более чем на 70%, способствует снижению вероятности возврата и рецидива заболевания и предотвращает формирование резистентности бактерий [26–29].

Наиболее оптимальным в каждом клиническом случае является выбор антибиотика по результатам микробиологического исследования, но необходимость достаточно длительного времени для получения информации не позволяет использовать данное правило в клинике. Основными проблемами антибиотикотерапии инфекций респираторного тракта и уха на современном этапе являются эмпирический подход (в большинстве случаев возбудитель не идентифицирован), рост резистентности флоры, определение оптимальной дозы, пути введения и длительности лечения, огромное количество торговых наименований препаратов антимикробного действия, восприимчивость пациентов к проводимому лечению (комплаенс), увеличение числа пациентов с хроническими заболеваниями и нарушением иммунного статуса. Спектр действия назначаемого антибиотика должен покрывать предполагаемых возбудителей, препарат должен обеспечивать эрадикацию микроорганизмов. Необходимо ограничение применения антибиотиков, к которым имеется высокий уровень резистентности или резистентность быстро нарастает, а также разумное использование неантибиотических свойств существующих лекарственных средств. Не рекомендуется рутинно использовать местно препараты системного действия [3, 5, 7, 8–12]. На выбор антибактериального средства влияют особенности течения патологического процесса и свойства самого препарата – высокая активность против большинства наиболее вероятных возбудителей данной патологии, эффективность, доказанная в контролируемых клинических исследованиях, способность проникать и накапливаться в очаге воспаления, низкая токсичность, небольшие частота и спектр нежелательных явлений, простота и удобство приема. Важными моментами являются данные анамнеза – переносимость лекарственных средств, возраст больного, наличие сопутствующих забо-

леваний, сведения о возможном приеме антибиотиков в предшествующие 4–6 недель. При назначении антимикробного лечения необходимо учитывать все вышеперечисленное. На современном этапе недопустимо назначение лечения, исходя только из личного опыта и субъективного мнения врача. Стандарты выбора препаратов основываются на результатах многочисленных клинических исследований, являющихся достоверными с позиций доказательной медицины. Эффективность антибиотика оценивается через 72 ч. При отсутствии положительной динамики, нарастании симптоматики или угрозе риска развития осложнений встает вопрос о смене препарата [3, 5, 7, 8, 12, 20].

Подтверждение бактериального характера воспаления респираторного тракта осуществляется на основании клинической картины и результатов ряда дополнительных исследований. Для острого бактериального риносинусита характерно нарастание основных симптомов после 5-го дня от начала заболевания или их сохранение на протяжении 10 и более дней. Бактериальный характер процесса можно диагностировать при наличии у пациента как минимум трех симптомов из нижеперечисленных:

- окрашенных выделений (больше с одной стороны) и гнойного секрета в полости носа;
- выраженной боли в области лица (больше с одной стороны); лихорадки ($t > 38^{\circ}\text{C}$);
- повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и/или уровня С-реактивного белка;
- внезапного нарастания тяжести течения заболевания после некоторого снижения выраженности его симптоматики [5, 14, 28, 30, 31].

Тяжесть риносинусита определяется степенью выраженности основных патологических признаков по 10-балльным визуально-аналоговым шкалам. Различают риносинуситы легкого (степень выраженности клинически значимых симптомов до 3 баллов), среднетяжелого (от 3 до 7 баллов) и тяжелого (более 7 баллов) течения [5, 14, 28]. При стрептококковой ангине обычно наблюдаются сильная боль в глотке, усиливающаяся при приеме пищи, выраженный лихорадочный синдром, разлитая гиперемия и отек слизистой оболочки стенок глотки и небных миндалин. Диагноз ангины более вероятен, если у пациента на фоне фарингеальной симптоматики отсутствуют кашель и насморк, но отмечаются увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов. Согласно международным рекомендациям, клиническими признаками бактериальной этиологии тонзиллофарингита являются воспалительные изменения миндалин, регионарный лимфаденит, повышение температуры, отсутствие респираторных симптомов. Эмпирическая антибиотикотерапия назначается при наличии всех вышеуказанных критериев, при отсутствии какого-либо признака необходимо проведение теста на наличие БГСА [3, 4, 8, 12, 13, 23].

Согласно российским и международным рекомендательным документам эмпирическое лечение пациентов с бактериальными инфекциями верхних отделов дыхательных путей рационально начинать с β -лактамов,

представителями которых являются препараты пенициллинового ряда и цефалоспорины. Препаратами выбора для терапии бактериальных процессов респираторного тракта остаются амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота, предпочтение амоксициллина/клавуланату отдается при высоком риске наличия β -лактамазопroduцирующих штаммов микроорганизмов. Высокую эффективность в отношении наиболее вероятных респираторных патогенов демонстрируют цефалоспорины III поколения, но необходимо учитывать недостаточную антипневмококковую активность некоторых пероральных препаратов данной группы: цефиксима, цефтибутена, цефетамета. Макролиды и респираторные фторхинолоны являются альтернативными лекарственными средствами, однако макролиды обладают низкой природной активностью в отношении гемофильной палочки, кроме того, к этой группе антибиотиков отмечается быстрое нарастание уровня резистентности возбудителей. Необходимо учитывать, что респираторные фторхинолоны являются препаратами резерва [3, 8, 12, 20, 31, 32].

Рациональная антибактериальная терапия, обеспечивая бактериологическую эрадикацию возбудителей, уменьшает риск клинической неудачи более чем на 70%, способствует снижению вероятности возврата и рецидива заболевания и предотвращает формирование резистентности бактерий

В последнее время арсенал врачей практически не пополняется новыми антибактериальными средствами для лечения пациентов с острыми инфекциями респираторного тракта. В связи с этим на фоне роста числа антибиотик-резистентных штаммов возбудителей большой интерес представляют антимикробные препараты, разработанные ранее, но до недавнего времени в клинике широко не использовавшиеся. В данном аспекте внимания врачей многих специальностей, в т. ч. и оториноларингологов, заслуживает пероральный цефалоспорин III поколения цефдиторена пивоксил, выпускающийся фармацевтической компанией Meiji Pharma (Япония) под названием Спектрацеф. Цефдиторена пивоксил – полусинтетический β -лактамный антибиотик, бактерицидный механизм действия которого связан с ингибированием синтеза бактериальной стенки – нарушением синтеза пептидогликана и индукции лизиса микробной клетки в результате потери липотейхоевых кислот ее оболочки. Быстрая эрадикация возбудителя достигается высокой скоростью всасывания и созданием значительной концентрации препарата в жидкостных средах респираторного тракта. Цефдиторен является пролекарством, т. е. для начала действия ему необходимо пройти ряд химических реакций и перейти в активную форму. Но в отличие от многих пролекарств данный препарат активизируется не в печени с задействованием ее ферментов, а непосред-

ственно в стенке кишечника при прохождении через нее. После приема внутрь цефдиторена пивоксил всасывается в желудочно-кишечном тракте и под действием тканевых эстераз гидролизруется до цефдиторена. Прием внутрь 200 мг препарата (стандартная однократная доза) после еды сопровождается достижением максимальной концентрации (C_{\max}), равной 2,6 мкг/мл, примерно через 2,5 ч, тогда как прием 400 мг препарата приводит через тот же период времени к достижению концентрации C_{\max} равной 4,1 мкг/мл. Абсолютная биодоступность цефдиторена после приема внутрь составляет около 15–20%. Присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте ускоряет скорость всасывания цефдиторена пивоксила, что приводит к увеличению показателей C_{\max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) на 50 и 70% по сравнению со значениями натощак соответственно [33–37].

Результаты зарубежных исследований показали, что цефдиторен значительно превосходит все антибиотики, рекомендуемые для терапии инфекций респираторного тракта, в отношении пенициллин-резистентных штаммов пневмококков

Цефдиторен высокоактивен в отношении основных бактериальных возбудителей острых внебольничных риносинуситов – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также *S. pyogenes*, *S. aureus* (кроме метициллин-резистентных штаммов) и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Антимикробная и терапевтическая эффективность цефдиторена подтверждена целым рядом рандомизированных клинических исследований. Установлено, что цефдиторен обладает наибольшей активностью в отношении пневмококков по сравнению с другими пероральными цефалоспоридами – к данному препарату были чувствительны 97,1% штаммов [34]. Результаты зарубежных исследований показали, что цефдиторен значительно превосходит все антибиотики, рекомендуемые для терапии инфекций респираторного тракта, в отношении пенициллин-резистентных штаммов пневмококков. Активность цефдиторена была сравнима с активностью парентерального цефалоспорида III поколения цефтриаксона (95,4%) и респираторного фторхинолона левофлоксацина (97,4%), продолжительное время являющихся основой терапии среднетяжелых и тяжелых пневмококковых инфекций. В Италии цефдиторен применяется с 2008 г., однако, несмотря на это, в ходе исследования более 900 штаммов пневмококка не было обнаружено ни одного, устойчивого к препарату. Цефдиторен обладает высокой природной активностью в отношении гемофильной палочки. Продукция данным микроорганизмом бета-лактамаз не влияет на активность цефдиторена ввиду его природной устойчивости. Несмотря на то что в отечественной литературе встречалась информация о резистентности

пиогенного стрептококка к пенициллину, эти данные зачастую объясняются лабораторной ошибкой, и нигде в мире, и в России в частности, не выделено штаммов БГСА, устойчивого к пенициллинам или цефалоспоридам. Тревогу вызывает рост резистентности к макролидам, МПК которых превышает МПК цефдиторена в 10 раз, в то время как в практике цефалоспорины не рассматриваются как препараты выбора и при неэффективности первичной терапии клиницисты сразу переходят на макролиды, пропуская высокоэффективный класс цефалоспоринов [34–37].

Спектрацеф разрешен для использования в России с 2012 г., а с июня 2015 г. одобрен для терапии острого риносинусита, стрептококкового фарингита/тонзиллита, инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких, внебольничной пневмонии, а также инфекций кожи и мягких тканей у взрослых и детей старше 12 лет. Препарат выпускается в таблетированной форме по 200 и 400 мг. Стандартная дозировка для взрослых и детей старше 12 лет – 200 мг каждые 12 ч в течение 10 дней. Для пожилых пациентов, за исключением случаев тяжелого нарушения функции печени и/или почек, коррекции дозы не требуется. Спектрацеф можно применять не только в качестве стартовой терапии при бактериальных процессах, но и при переходе с парентеральной формы введения на пероральную. Результаты исследований по безопасности и фармакокинетики препарата установили, что после многократного и однократного приема препарата фармакокинетические параметры не отличались; это свидетельствует об отсутствии кумуляции. При этом связывание цефдиторена с белками плазмы составляет около 88%. Следует отметить, что фармакокинетика цефдиторена пивоксила не имеет существенных различий у человека в зависимости от пола. Противопоказаниями к приему Спектрацефа являются: повышенная чувствительность к цефдиторену или любому другому компоненту препарата, тяжелые аллергические реакции на бета-лактамы антибактериальные препараты; печеночная недостаточность класса С по Чайлд – Пью. Препарат не рекомендован пациентам, находящимся на гемодиализе, имеющим реакции гиперчувствительности к белку казеину в анамнезе, больным с первичной недостаточностью карнитина [35, 36]. Цефдиторен имеет высокий профиль безопасности, продемонстрированный результатами более десяти клинических исследований, в которых наблюдались в общей сложности около 6 тысяч пациентов с внебольничными инфекциями. Нежелательные эффекты на фоне применения Спектрацефа развивались достаточно редко, самыми распространенными из них (около 10% случаев) были тошнота, боль в животе, диспепсия, метеоризм, рвота. Относительно редко (до 1,1%) отмечались кандидозный вагинит, афтозный стоматит. Проведенные исследования цефдиторена с амоксициллином/клавуланатом по частоте побочных эффектов показали, что при приеме последнего диарея, тошнота, рвота встречаются более чем в четыре раза чаще [34–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне роста резистентности микроорганизмов к этиотропным препаратам и снижения темпов внедрения в клиническую практику новых антибиотиков появление в арсенале врачей ранее не использовавшегося для лечения инфекций респираторного тракта перорального цефалоспорины III поколения цефдиторен (Спектрацеф®) является важным событием. Возможность использования данного препарата не только для стартового перорального лечения амбулаторно, но и для ступенчатой терапии внебольничных инфекций в стационаре при переходе с использования

парентеральных цефалоспоринов демонстрирует дополнительные преимущества Спектрацефа по сравнению с другими препаратами данной группы. Оптимальная антимикробная активность в отношении всех основных возбудителей внебольничных инфекций ЛОР-органов и нижних отделов респираторного тракта, включая *S. pneumoniae* – одного из ключевых респираторных патогенов, высокая клиническая эффективность, хороший профиль безопасности и достаточная доказательная база позволяют рекомендовать Спектрацеф® к широкому использованию в практической медицине, в т. ч. в терапии риносинуситов и тонзиллофарингитов бактериальной этиологии.



ЛИТЕРАТУРА

- Seo YB et al. Etiology and clinical outcomes of acute respiratory virus infection in hospitalized adults. *Infect Chemother*, 2014 Jun, 46(2): 67-76.
- Лыткина И.Н. Анализ заболеваемости гриппом и другими инфекциями по г. Москве и эпидемионный бюллетень Роспотребнадзора, 2010, 10: 22-6./Lytkina I.N. Analysis of flu and other infections prevalence rate in Moscow in the epidemic season 2009 – 2010. *Ezhenedelny informatsionny bulletin Rospotrebnadzora*, 2010, 10: 22-6.
- Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2001, 3(2): 49-54./Dvoretzky L.I., Yakovlev S.V. Errors of antibacterial therapy of respiratory tracts infections in the outpatient practice. *Infektsii i Antimikrobnaya Terapiya*, 2001, 3 (2): 49-54.
- Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М., 2001. 616 с./Palchun V.T., Kryukov A.I. Otorhinolaryngology: Guide for Doctors. M., 2001. 616 p.
- Свиштушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус? *Лечащий врач*, 2012, 11: 90-96./Svistushkin V.M., Grinev I.A., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Recommendations on management of adult patients with acute rhinosinusitis: is the consensus achievable? *Lechaschiy Vrach*, 2012, 11: 90-96.
- Лопатин А.С., Свиштушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения: Клинические рекомендации. М., 2009. 25 с./Lopatin A.S., Svistushkin V.M. Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnostics and therapeutic principles: Clinical recommendations. M., 2009, 25 p.
- Каманин Е.И., Козлов Р.С., Веселов А.В. Острый бактериальный риносинусит. *Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия*, 2008, 10(1): 43-54./Kamanin E.I., Kozlov R.S., Veselov A.V. Acute bacterial rhinosinusitis. *Klinicheskaya Mikrobiol. i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2008, 10 (1): 43-54.
- Страчунский Л.С., Каманин Е.И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии. *РМЖ*, 1998, 6(11): 684-693./Strachunsky L.S., Kamanin E.I. Antibacterial therapy of infections in otorhinolaryngology. *RMZ*, 1998, 6 (11): 684-693.
- Hackel M, Lasclos C, Bouchillon S, Hilton B, Morgenstern D, Purdy J. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations. *Vaccine*, 2013, 31: 4881-4887.
- Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, 15(Suppl. 3): 7-11.
- Brook I, Gober AE. Increased recovery of *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in association with group A b-haemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngo-tonsillitis. *Journal of Medical Microbiology*, 2006, 55: 989-992.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского и др. МАКМАХ, 2007. 586 с./Practical guide on anti-infectious chemical therapy. Ed. by L.S. Strachunsky et al. MAKMAKH, 2007, 586 p.
- Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. <http://glav-otolar.ru/utverzhdennye-klinicheskie-rekomendacii/>. Differential diagnostics and therapy of acute tonsillpharyngitis. Clinical recommendations. http://glav-otolar.ru/utverzhdennye-klinicheskie-rekomendacii
- Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов Клинические рекомендации. <http://glav-otolar.ru/utverzhdennye-klinicheskie-rekomendacii/>. Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: Clinical recommendations. http://glav-otolar.ru/utverzhdennye-klinicheskie-rekomendacii
- Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином, 2000. 192 с./Bartlett J. Infections of respiratory tracts. Transl. From English. M.: Binom, 2000, 192 p.
- Арефьева Н.А. Тонзиллярная патология. Современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*, 2012, 6: 10-13./Arefyeva N.A. Tonsillar pathology. Modern state of the problem. *Vestnik otorinolaringologii*, 2012, 6: 10-13.
- Сидоренко С.В., Гучев И.А. Тонзиллофарингит: вопросы диагностики и антибактериальной терапии. *Consilium medicum*, 2004, 06(4)/Sidorenko S.V., Guchev I.A. Tonsillopharyngitis: issues of diagnostics and antibacterial therapy. *Consilium medicum*, 2004, 06 (4).
- Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*, 2001, 344(3): 205-11.
- Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 509-17.
- AAP Releases New Principles for URI Antibiotics Pediatrics. 2013. 132: 1146-1154.
- Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2004, 193: 3-5.
- Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 307(7): 685-692.
- Крюков А.И., Туровский А.Б. Антибактериальная терапия острого воспаления в оториноларингологии. *Справочник поликлинического врача*, 2005, 1: 49-52./Kryukov A.I., Turovsky A.B. Antibacterial therapy of acute inflammation in otorhinolaryngology. *Spravochnik polyklinicheskogo vracha*, 2005, 1: 49-52.
- Brook I et al. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000, 182(suppl): 2-20.
- Sinus and Allergy Health Partnership. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 123: 1-31.
- Benninger MS, Sedory Holzer SE, Lau J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 122: 1-7.
- Cohen JT et al. *Curr Infect Dis Rep*, 2000, 2: 130-140.
- Fokkens W, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) 2012. *Rhinology*, 2012, Suppl. 23: 1-298.
- Rosenfeld RM, et al. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 137(3): S1-S31.
- Foden N, Burgess C, Shepherd K, Almeyda R. A guide to the management of acute rhinosinusitis in primary care: management strategy based on best evidence and recent European guidelines. *Br J Gen Pract*, 2013, 63(616): 611-3.
- Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2008, 16(2): CD000243.
- Hadley JA, Pfaffler MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 57(3 Suppl): 47-54.
- Gooch W et al. In: Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, 2000.
- Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2014, 2(16): 111-129./Kozlov R.S., Dekhnich A.V. Ceftiroden pivoxil: clinical and pharmacological and microbiological characteristics. *Klinicheskaya Mikrobiologia i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2014, 2 (16): 111-129.
- FDA Инструкция по применению препарата Спектрацеф от 08.06.2012./FDA Spetracef Patient Information Leaflet dated 08.06.2012.
- Инструкция по применению препарата Спектрацеф ЛП-001420./Spectracef LP-001420 Patient Information Leaflet.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шевелев А.Н. Перспективы применения новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций. *Пульмонология*, 2011, 3: 53-58./Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shevelev A.N. Prospects of use of new cefalosporins in therapy of pneumococcal infections. *Pulmonologia*, 2011, 3: 53-58.

С.А. КАРПИЩЕНКО, д.м.н., профессор, Г.В. ЛАВРЕНОВА, д.м.н., профессор, О.А. КУЛИКОВА
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО СИНУСИТА

У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВАЗОПАТИЕЙ

В данной статье представлен современный взгляд на патофизиологию и течение острых воспалительных заболеваний околоносовых пазух, осложненных присутствием у пациента хронического ринита вазомоторной этиологии. Рассмотрены различные клинические ситуации и факторы, предрасполагающие к возникновению хронической вазопатии, особый акцент сделан на дифференциальной диагностике хронического вазомоторного и аллергического ринитов, а также на необходимости адекватного и научно обоснованного подбора патогенетической терапии. Подробно представлена клиника хронических ринитов, в том числе хронического вазомоторного ринита с указанием характерных симптомов.

Мы также предлагаем свой алгоритм лечения острых воспалительных заболеваний околоносовых пазух, осложненных хроническим вазомоторным ринитом, опробованный на базе нашей клиники. В течение 2016 г. под нашим наблюдением находилось 42 пациента с хроническим вазомоторным ринитом и острым синуситом. Пациенты были разделены на 2 группы. Каждый пациент получал в качестве этиотропной терапии антибиотики группы защищенных пенициллинов, в качестве основного системного патогенетического компонента терапии – блокатор гистаминовых рецепторов, легкий мочегонный травяной чай и Афобазол. Дополнительно пациенты получали местную терапию: в группе опыт – Отривин® Комплекс спрей; в группе контроль – гипертонический раствор морской воды в форме спрея.

Ключевые слова: вазомоторный ринит, острый верхнечелюстной синусит, гайморит, Отривин® Комплекс, ксилометазолин, ипратропия бромид.

PECULIARITIES OF THE ACUTE SINUSITIS COURSE IN PATIENTS WITH CHRONIC VASOPATHY

S.A. KARPISHCHENKO, MD, Prof., G.V. LAVRENOVA, MD, Prof., O.A. KULIKOVA

First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

This article deals with a modern view of the pathophysiology and the course of acute inflammatory diseases of the paranasal sinuses, complicated by the presence in a patient of chronic rhinitis of vasomotor etiology. The article covers various clinical situations and factors predisposing to chronic angiopathy, special emphasis is placed on differential diagnostics of chronic vasomotor and allergic rhinitis, as well as on the need for adequate and science-based selection of pathogenetic therapy. The article provides a detailed clinical picture of chronic rhinitis, including chronic vasomotor rhinitis with the indication of characteristic symptoms.

We also offer the algorithm for treatment of acute inflammatory diseases of paranasal sinuses, complications of chronic vasomotor rhinitis tested in our clinic. During 2016 under our supervision there were 42 patients with chronic vasomotor rhinitis and acute sinusitis. The patients were divided into 2 groups. Each patient received as etiotropic therapy antibiotics of the protected penicillins group, as a basic system component of pathogenetic therapy – a blocker of histamine receptors, a gentle diuretic herbal tea and Afobazol. Additionally, patients received local therapy: in the experimental group – Otrivin® Complex spray; in the control group – a hypertonic solution of sea water in the form of a spray.

Keywords: vasomotor rhinitis, acute maxillary sinusitis, maxillar sinusitis, Otrivin® Complex, xylometazoline, ipratropium bromide

Воспалительные заболевания околоносовых пазух – самая частая патология в практике ЛОР-врача. Хотя в настоящее время существует большое количество схем лечения данного заболевания, значимого снижения заболеваемости острыми риносинуситами не достигнуто. Не стоит забывать также и о хронизации заболевания. Велико также количество больных, которым требуется стационарное лечение. Удельный вес больных, госпитализированных по поводу острого риносинусита, ежегодно увеличивается на 1,5–2%. Среди патологии ЛОР-стационаров острые риносинуситы составляют 15–36% [1]. Согласно данным бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г. Москвы, распространенность синуситов составляет 1 420 случаев на 100 тыс. взрослого населения [2].

Популярные схемы лечения острых синуситов часто недостаточно эффективны и приводят к хронизации процесса. Велика также роль постоянно возрастающей устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, бактериальная сенсibilизация и значительная общая алергизация населения.

Однако не всегда острое воспаление околоносовых пазух протекает изолированно, зачастую на острое заболевание накладывается постоянно присутствующее хроническое. Такое сочетание несомненно отягощает течение обеих патологий и вносит свои изменения в их клиническую картину. Примером таких патологий является острый синусит, протекающий на фоне хронического вазомоторного ринита.

ХРОНИЧЕСКИЙ ВАЗОМОТОРНЫЙ РИНИТ

Вазомоторный ринит входит в обширную группу хронических ринитов. Считается, что чаще всего заболевание развивается как результат хронизации часто повторяющихся острых ринитов. Общая запыленность среды, загрязнение ее раздражающими слизистую оболочку полости носа различными пылевыми веществами также немало способствуют трансформации неоднократных острых ринитов в хронический вазомоторный. Врожденные и приобретенные нарушения анатомических структур полости носа (искривление носовой перегородки, concha bullosa), изменения в периферической иннервации ее структуры также имеют большое значение.

Некоторые исследователи склонны уделять большое внимание термическим факторам внешней среды. Так, например, провоцирующим и/или предрасполагающим фактором вазомоторного ринита может являться местное (голова, ноги) или общее переохлаждение.

Большое значение может иметь неправильная регуляция носового цикла. В норме в каждой из половин носа поочередно сосуды слизистой расширяются и сужаются, тем самым регулируя кровенаполнение кавернозных тел носовых раковин. Заложности носа при этом не ощущается. При наличии функциональных изменений как в местной периферической иннервации слизистой оболочки, так и в структурах головного мозга (гипоталамус) экспериментально наблюдали явления, сходные клинически с явлениями вазомоторного ринита. Обсуждается также влияние эндокринной системы, в частности щитовидной железы.

Патогномоничных патоморфологических изменений для хронического вазомоторного ринита не существует. Гистологически обнаруживают утолщение мерцательного эпителия и увеличение бокаловидных клеток.

Популярные схемы лечения острых синуситов часто недостаточно эффективны и приводят к хронизации процесса. Велика также роль постоянно возрастающей устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам, бактериальная сенсibilизация и значительная общая аллергия населения

Диагностика вазомоторного ринита не представляет затруднений. Обычно характерно присутствие следующих симптомов:

- приступы пароксизмального чихания,
- негнойное слизисто-водянистое отделяемое из полости носа,
- отек и синюшность нижних носовых раковин, увеличение их в размере,
- значительное нарушение носового дыхания, заложенность носа,
- «сизые и белые» пятна на слизистой,
- положительный адреналиновый тест.

Лечение вазомоторного ринита разнообразно и включает как консервативные, так и хирургические способы.

Хирургическое лечение вазомоторного ринита сводится к 2 основным вариантам. Первый – устранение анатомических причин, которые косвенно могут оказывать влияние на течение вазомоторного ринита. Он включает в себя конхотомию, септум-операцию, латеропексию нижних носовых раковин. Второй, он же основной, вариант направлен на хирургическую коррекцию собственно слизистой оболочки нижних носовых раковин. Подслизистая вазотомия холодным или горячим инструментом приносит вполне ощутимый результат.

Воспалительные заболевания околоносовых пазух – самая частая патология в практике ЛОР-врача. Хотя в настоящее время существует большое количество схем лечения данного заболевания, значимого снижения заболеваемости острыми риносинуситами не достигнуто

Пограничными между хирургическим и консервативными способами являются эндоназальные блокады с введением в слизистую оболочку нижних носовых раковин специальных лекарственных веществ. Метод имел большую популярность в прошлом, однако в настоящее время, в связи с развитием как консервативных, так и хирургических подходов к лечению вазомоторного ринита, потерял актуальность.

Консервативный метод. Существует большое количество лекарственных веществ и форм, разрешенных к применению при вазомоторном рините. В настоящее время наиболее эффективными считаются длительные (1–3 месяца) курсы топических интраназальных глюкокортикостероидов, которые помогают достичь определенного эффекта на различный срок.

ОСТРЫЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ СИНУСИТ

Этиология острого синусита хорошо известна. Существуют определенные факторы предрасположенности к развитию заболевания, которые включают в себя нарушение защитных механизмов системы мукоцилиарного клиренса и возникающий в результате этого застой носового отделяемого. Считавшиеся ранее довольно существенными анатомические факторы (искривление перегородки носа) теперь рассматриваются как менее значимые. Значительный вклад вносят также растущая антибиотикорезистентность из-за неконтролируемого применения лекарственных веществ.

Пусковым фактором чаще всего служат вирусы группы ОРВИ (вирусы гриппа, парагриппа, рино- и аденовирусы), тропные к эпителию верхних дыхательных путей. Так, например, у 50% больных острыми гнойными синуситами вирусы были выделены со слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух.

Хотя в первую очередь вирусы оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки слизистой оболочки дыхательных путей, это не единственный фактор поражения. Известно, что вирусы способны в известной

степени угнетать функцию мукоцилиарной системы, что способствует присоединению бактериальной инфекции (с 3–5 сут.). Таким образом, при респираторных воспалительных заболеваниях инфекция чаще всего сочетанная. Ухудшают клинику заболевания и имеющиеся сопутствующие патологии, например хронический вазомоторный ринит.

Клиническая картина острого верхнечелюстного синусита, осложненного хроническим вазомоторным, схожа с таковой верхнечелюстного синусита риногенной природы и включает следующие симптомы: интоксикационный синдром с лихорадкой до 38,5–39 °С (хотя возможна и субфебрильная и даже нормальная температура); боль в проекции пораженной пазухи, чувство заложенности носа и снижение обоняния; гнойные выделения.

Вирусы способны в известной степени угнетать функцию мукоцилиарной системы, что способствует присоединению бактериальной инфекции (с 3–5 сут.). Таким образом, при респираторных воспалительных заболеваниях инфекция чаще всего сочетанная

Диагностика проводится на основе клинических данных, данных анамнеза и данных рентгенологического обследования. Согласно клинической классификации острых бактериальных риносинуситов Американской академии отоларингологии и хирургии головы и шеи, существуют 3 типа клиники патологии:

1. Легкий: рентгенологически характеризуется толщиной слизистой оболочки пазух менее 6 мм.
2. Среднетяжелый: на рентгенограмме слизистая утолщена более 6 мм, возможно тотальное затенение/уровень жидкости в 1–2 пазухах.
3. Тяжелый: на рентгенограмме околоносовых пазух синусов тотальное затенение или уровень жидкости более чем в 2 пазухах. Лабораторно – лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.

Основные осложнения данной патологии включают в себя дальнейшее распространение инфекции, в том числе и гематогенным путем. Особенно быстро развиваются осложнения у детей, в связи с чем необходимо быстрое назначение адекватной и этиотропно и патогенетически точной терапии.

Мы провели собственное исследование, целью которого явился поиск новой эффективной комбинации лекарственных веществ, используемых для лечения пациентов с острым синуситом легкого или среднетяжелого течения, осложненного наличием хронического вазомоторного ринита.

В частности, мы посчитали нужным провести исследование влияния комбинации ксилометазолина с ипратропия бромидом (Отривин® Комплекс) на течение и клинику заболевания. Наш выбор объясняется, в первую очередь, такими свойствами препарата, как быстрая ликвидация заложенности носа и ринореи за счет спо-

собности к местному сосудосуживающему действию, быстрое наступление эффекта от применения (несколько минут), пролонгированность эффекта (несколько часов) и удобная лекарственная форма (спрей). Наш опыт мы представляем вниманию практикующих специалистов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 42 пациента с острым синуситом. Критерии включения – наличие у пациента острого синусита легкого и среднетяжелого течения и хронического вазомоторного ринита. Диагноз верифицировали результатами лучевых исследований (затенение пораженной пазухи или уровень жидкости в ней по данным обзорной рентгенографии или КТ околоносовых пазух) и лечебно-диагностическими пункциями верхнечелюстной пазухи (в случае наличия верхнечелюстного синусита). Диагноз хронического вазомоторного ринита считался верифицированным при наличии положительного адреналинового теста в анамнезе.

Критерии исключения – наличие у пациентов индивидуальной гиперчувствительности и/или противопоказаний к применению ксилометазолина: артериальная гипертензия, тахикардия, выраженный атеросклероз, глаукома, атрофический ринит, тиреотоксикоз, хирургические вмешательства на мозговых оболочках (в анамнезе). Кроме того, не включали в исследование лиц с наличием таких патологий, как ИБС (стенокардия), гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет, беременность, период лактации, хотя при наличии этих заболеваний применение препарата возможно под контролем врача.

В исследовании принимали участие 42 пациента. Пациентов разделили на 2 группы. Первая (контроль) включала 19 пациентов (16 женщин и 3 мужчин), вторая (опыт) – 23 пациента (16 мужчин и 7 женщин). Всем пациентам была назначена терапия по следующей схеме: в качестве этиотропной терапии пациенты обеих групп получали антибиотик из группы защищенных пенициллинов (амоксциллин + клавулановая кислота); в качестве системной патогенетической терапии – блокатор гистаминовых рецепторов. Дополнительно пациенты получали местную патогенетическую терапию: в группе опыта – Отривин® Комплекс спрей назальный дозированный; в группе контроля – гипертонический раствор морской воды в форме спрея.

Дополнительно при необходимости выполняли пункции верхнечелюстных пазух с постановкой ПВХ-катетеров, а также назначали легкие растительные диуретики (чай из листьев черной смородины и брусники), в связи с ухудшением качества жизни больных с длительным затруднением носового дыхания назначали мягкий седативный препарат или назначали 1–3 противоотечные капли с дексаметазоном и фуросемидом (в случае геми- или полисинусита).

В среднем терапия длилась 5–10 суток. Критериями эффективности проведенной терапии являлись:

Таблица. Среднее время наступления субъективного улучшения самочувствия в группах опыта и контроля

Сутки	Опыт (n = 23)	Контроль (n = 19)
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	3	0
5	8	1
6	9	2
7	2	7
8	1	6
9	0	2
10	0	1

1. Значительный регресс клинических симптомов острого верхнечелюстного синусита, включающий в себя купирование головной боли, улучшение носового дыхания, нормализацию температуры тела, значительное снижение гиперемии и отечности слизистой оболочки полости носа при передней риноскопии.
2. Постепенная замена гнойного отделяемого на слизистое.
3. Регресс воспалительных изменений в пазухах по данным контрольного рентгенографического (КТ) исследования околоносовых пазух.

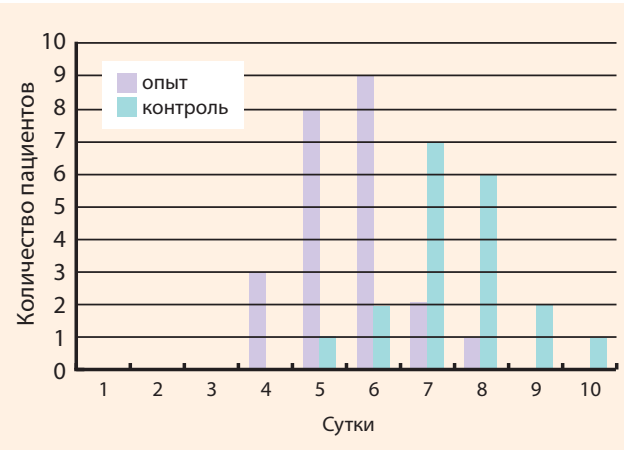
РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов был достигнут положительный эффект, заключающийся в редукции воспалительного процесса в пазухах и купировании симптомов хронического вазомоторного ринита. Однако нами была отмечена более быстрая положительная динамика в группе опыта. Так, например, субъективное (купирование интоксикационного синдрома) и объективное (замена гнойного отделяемого слизистым) улучшение наступило на 5–6-й день после начала лечения, тогда как в группе контроля – на 7–8-е сутки. Такая разница в 1–2-е суток в реальности выразилась в значительном улучшении субъективных ощущений у пациентов группы опыт. Кроме того, пациенты, применявшие Отривин® Комплекс, отметили регресс симптомов хронического вазомоторного ринита после купирования острого воспалительного процесса в околоносовых пазухах, что позволило отсрочить применение топических глюкокортикостероидов.

Результаты исследования представлены в таблице. Графически результаты исследования представлены на рисунке.

Клинический случай. Во время проведения исследования в группе опыт мы отметили два показательных клинических случая, которые мы сочли интересными для практикующего амбулаторно специалиста и решили описать в данной статье.

Рисунок. Среднее время наступления субъективного улучшения самочувствия в группах опыта и контроля



Первый пациент, мужчина 50 лет, значимой хронической сопутствующей соматической патологии не выявлено, поступил в клинику с обострением правостороннего хронического верхнечелюстного синусита, острым правосторонним фронтитом. Больной наблюдается по поводу хронического синусита в течение нескольких лет. Эпизоды обострения заболевания связывает, как правило, с переохлаждением или с контактом с лицами, больными ОРВИ. В течение года отмечает приблизительно 3 эпизода обострения. Получал неоднократно курсы консервативной терапии с временным эффектом. Пункционное лечение давало положительный эффект. Вазомоторный ринит присутствует в анамнезе на протяжении более 10 лет. Пациенту неоднократно предлагали выполнить нижнюю подслизистую вазотомию в плановом порядке, однако пациент категорически отказывался от оперативного вмешательства. Периодически пользовался топическими назальными кортикостероидами с временным эффектом.

Пациенты, принимавшие Отривин® Комплекс, отметили регресс симптомов хронического вазомоторного ринита после купирования острого воспалительного процесса в околоносовых пазухах, что позволило отсрочить применение топических глюкокортикостероидов

В клинику пациент обратился на 3-и сутки обострения заболевания с жалобами на заложенность носа, обильное гнойное отделяемое, чувство стекания отделяемого по задней стенке глотки. Пациент обратился к врачу-отоларингологу и выполнил КТ околоносовых пазух, на котором визуализировалось субтотальное затенение с уровнем жидкости в правой верхнечелюстной пазухе и вуалеобразный отек правой лобной пазухи.

С учетом полученных клинических и рентгенологических данных пациенту была рекомендована госпитализация в ЛОР-стационар. Пациент был включен в

группу опыт и дополнительно к стандартной терапии (пункция верхнечелюстной пазухи, курс инфузионной противоотечной терапии, системная антибактериальная терапия и терапия блокаторами гистаминовых рецепторов, Афобазол по 1 таблетке 1 раз в день) в качестве местного сосудосуживающего компонента терапии получал Отривин® Комплекс в виде назального спрея по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день.

Со 2-х суток после начала терапии пациент почувствовал улучшение носового дыхания, изменился характер отделяемого из полости носа, оно стало слизистым, исчез ихорозный запах. С 5-х суток пациент отметил стойкое субъективное улучшение самочувствия. При контрольном рентгенологическом исследовании околоносовых пазух (3 D – КТ) – пазухи пневматизированы, признаков отека нет.

Отривин® Комплекс относится к местным сосудосуживающим средствам, эффект наступает в течение нескольких минут и продолжается довольно долгое время. Сужение сосудов приводит к увеличению вентиляции полости носа и улучшению оттока отделяемого

Клинический случай №2. Пациент, 22 года, без значимой сопутствующей патологии, обратился с жалобами на затрудненное носовое дыхание, слизисто-гнойное отделяемое, боль в проекции обеих околоносовых пазух, головную боль. Эти жалобы присутствовали на протяжении недели. При обращении в клинику была выполнена КТ околоносовых пазух, выявлены уровни жидкости в обеих верхнечелюстных пазухах.

Пациенту выполнили пункцию верхнечелюстных пазух с 2 сторон, установлены ПВХ-катетеры. Пациенту назначили перорально антибактериальные средства, блокаторы гистаминовых рецепторов, растительный мочегонный чай. Дополнительно пациент 3 раза в день использовал Отривин® Комплекс в виде спрея. Через 3 дня пациент почувствовал субъективное улучшение, рентгенологическая картина нормализовалась через неделю. После проведенного курса лечения пациент не прибегал к лечению вазомоторного ринита еще приблизительно 2 недели.


ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выбор Отривин® Комплекс в качестве местного патогенетического компонента терапии объясняется в первую очередь его свойствами. Препарат относится к местным сосудосуживающим средствам, эффект наступает в течение нескольких минут и длится до 8 часов. Сужение сосудов приводит к увеличению вентиляции полости носа и улучшению оттока отделяемого.

За время исследования побочных эффектов Отривин® Комплекс отмечено не было.

В нашем исследовании мы назначали Отривин® Комплекс спрей в нос по 1 впрыскиванию 3 раза в день на 5 дней.

ВЫВОДЫ

Несмотря на расширение арсенала лечебных средств острый синусит остается одним из наиболее часто регистрируемых заболеваний ЛОР-органов. То же справедливо и в отношении хронического вазомоторного ринита. Одновременное течение этих заболеваний существенно, хотя и кратковременно, снижает качество жизни пациентов. В таких условиях поиск новых эффективных комбинаций существующих лекарственных средств в целях повышения эффективности лечения заболеваний приобретает особую значимость. Препараты ксилометазолина давно существуют на рынке и хорошо себя зарекомендовали как самостоятельное средство или в качестве компонента политерапии в лечении различных заболеваний полости носа и уха. Благодаря местному сосудосуживающему действию Отривин® Комплекс хорошо зарекомендовал себя в качестве местного патогенетического компонента комплексной терапии острого риносинусита, осложненного хроническим вазомоторным ринитом. 



CHRU/CHOTRI/0066/16

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников АО «ГласкоСмитКляйн 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 «ГласкоСмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГласкоСмитКляйн». Компания «ГласкоСмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туровский А.Б., Царапкин Г.Ю., Завгородний А.Э. Системная антибактериальная терапия при одонтогенном верхнечелюстном синусите на современном этапе. *РМЖ*, 2007, 18: 1352. / Turovsky A.B., Tsarapkin G.Y., Zavgorodny A.E. Systemic antibacterial therapy for odontogenic maxillary sinusitis at the modern stage. *RMZ*, 2007, 18: 1352.
2. Янов Ю.К. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита

(пособие для врачей). СПб., 2002. 23 с. / Yanov Y.K. et al. Practical guidance on antibacterial therapy of sinusitis (reference book for doctors). SPb., 2002, 23 p.

3. Лавренова Г.В., Куликова О.А. Алгоритмы диагностики и лечения острых риносинуситов. *РМЖ*, 2015, 23(28): 1697-1700. / Lavrenov G.V., Kulikova O.A. Algorithms of diagnostics and therapy of acute rhinosinusitis. *RMZ*, 2015, 23(28): 1697-1700.
4. Ерохин А.И., Гостев М.С. Противомикробный препарат Эспапрокси и его применение в сто-

матологической практике. *DENTAL TRIBUNE Russian Edition*/Erokhin A.I., Gostev M.S. Antibacterial drug Espaproxy and its application in dental practice. *DENTAL TRIBUNE Russian Edition*.

5. Карпищенко С.А., Болотнева Е.В. Консервативная терапия симптоматических рецидивирующих верхнечелюстных синуситов. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 29: 10-13. / Karpischenko S.A., Bolotneva E.V. Conservative therapy of symptomatic recurrent maxillary sinusitis. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 29: 10-13.



ПОБЕЖДАЕТ СРАЗУ **4 СИМПТОМА**¹ ПРОСТУДЫ!

- ✓ ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА
- ✓ ОТЕК СЛИЗИСТОЙ
- ✓ РИНОРЕЯ
- ✓ ЧИХАНИЕ ²



CHRU/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.

Е.П. ТЕРЕХОВА¹, к.м.н., Д.В. ТЕРЕХОВ², к.м.н.¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва² Городская клиническая больница № 52, Москва

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ:

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Статья посвящена актуальной проблеме клинической аллергологии – диагностике и лечению аллергического ринита (АР). В статье освещаются вопросы распространенности АР, обсуждаются вопросы классификации, этиологии, патогенеза заболевания. Подробно обсуждаются подходы к его диагностике и лечению в зависимости от тяжести течения АР и наличия сопутствующих заболеваний.

Рассмотрен механизм действия препарата дезлоратадин – неседативного, длительно действующего антигистаминного препарата, обладающего высокой степенью аффинности к H₁-рецепторам. На основании данных ряда исследований показано, что дезлоратадин характеризуется высокой эффективностью в купировании симптомов аллергического ринита, хорошо переносится и улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: аллергический ринит, фармакотерапия, дезлоратадин.

E.P. TEREKHOVA¹, PhD in medicine, D.V. TEREKHOV², PhD in medicine

¹ State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Department of Clinical Allergology

² City Clinical Hospital № 52 Moscow

ALLERGIC RHINITIS: MODERN METHODS OF TREATMENT

The article is devoted to the actual problem of clinical allergy – diagnosis and treatment of allergic rhinitis (AR). The article highlights the issues of prevalence of AR, discusses classification, etiology, pathogenesis of the disease. Detailed discussion of approaches to its diagnosis and treatment, depending on the severity of AP and the presence of comorbidities.

The mechanism of action of the drug desloratadine – non-sedating, long-acting antihistamine that has high affinity for H₁-receptors. On the basis of a number of studies have shown that desloratadine is highly effective in relieving the symptoms of allergic rhinitis, is well tolerated and improves the quality of life of patients.

Keywords: allergic rhinitis, pharmacotherapy, desloratadine.

Аллергический ринит (АР) – проблема, с которой сталкиваются пациенты любого возраста. Это заболевание ведет к развитию серьезных расстройств, нарушению трудоспособности, ограничению жизнедеятельности, возникновению социальных проблем, отрицательно влияя на сон, обучение в школе, работу, самочувствие и качество жизни [1].

Аллергический ринит – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее часа, двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко anosмией [2].

АР является самым распространенным в мире аллергическим заболеванием – им страдают порядка 615 млн человек. Распространенность АР во взрослой популяции составляет 10–30% и достигает 42% среди детей. Средний возраст дебюта заболевания составляет 10 лет, а наибольшее число заболевших регистрируется в возрасте между 13 и 19 годами [3].

Важность проблемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит. Установлено, что у 24% детей аллергический ринит явился предрасполагающим фактором для развития острого и хронического среднего отита, а в 28% случаев – хрониче-

ского риносинусита. Симптомы ринита присутствуют у 88% больных бронхиальной астмой. Медико-социальное значение аллергического ринита обусловлено его широкой распространенностью, влиянием на качество жизни больных, способностью ухудшать течение бронхиальной астмы и часто предшествовать ее развитию (у 32–49% больных) и влиять на развитие других заболеваний ЛОР-органов [4, 5]. К сожалению, необходимо констатировать, что АР до настоящего времени недостаточно хорошо диагностируется и лечится.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АР

Причиной АР являются экзоаллергены: пыльцевые, бытовые, эпидермальные, грибковые. Аллергены пыльцы растений представляют наиболее многочисленную группу и являются причиной развития аллергических заболеваний – поллинозов. Большинство случаев АР у пациентов, проживающих в средней полосе РФ, является следствием сенсибилизации аэроаллергенами жилых помещений. К ним относятся: аллергены клещей домашней пыли (семейства Pyroglyphidae: Dermatophagoides pteronissimus, farinae и microceras, Euroglyphus), эпидермальные аллергены домашних животных (прежде всего, кошек и собак), аллергены насекомых (тараканов) и аллергены плесневых грибов.

Механизм развития АР представляет собой классический пример немедленной IgE-обусловленной аллергической реакции. В ранней фазе развития аллергической

реакции ведущая роль принадлежит гистамину, который повышает проницаемость сосудистой стенки и вазодилатацию, вызывая отек, ринорею, гиперемию. Через несколько часов начинается поздняя фаза аллергической реакции, во время которой активируется клеточный ответ: адгезия циркулирующих нейтрофилов и инфильтрация тканей; активированные воспалительные клетки также высвобождают провоспалительные медиаторы (цитокины, лейкотриены и простагландины), пролонгируя и усиливая аллергический каскад.

КЛАССИФИКАЦИЯ

АР классифицируется по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания.

Формы аллергического ринита:

- Сезонный аллергический ринит (САР) возникает при сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergill* и др.
- Круглогодичный аллергический ринит (КАР) развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при постоянном их приеме, профессиональным аллергенам.

Классификация международных согласительных документов по АР (ЕААСI/WAO, ARIA 2008, 2010), которой в настоящее время отдается предпочтение, предлагает разделять АР:

- по характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году), персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году).
- по тяжести течения: легкая степень тяжести АР (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средней степени тяжести АР (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом). Качество жизни существенно ухудшается; тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения).
- по стадии течения АР подразделяется на стадию обострения и стадию ремиссии [2].

КЛИНИКА

Основные симптомы:

- ринорея (водянистые выделения из носа);
- чихание – нередко приступообразное, чаще в утренние часы, пароксизмы чихания могут возникать спонтанно;
- зуд, реже – чувство жжения в носу (иногда сопровождается зудом нёба и глотки); зуд носа может проявляться характерным симптомом – «аллергическим салютом» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу вверх);

- заложенность носа, характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса;
- снижение обоняния.

Дополнительные симптомы:

- раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа;
- носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания;
- боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита);
- боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического тугоухотита);

Общие неспецифические симптомы:

- слабость, недомогание, раздражительность;
- головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания;
- нарушение сна, подавленное настроение;
- редко – повышение температуры.

ДИАГНОСТИКА АР

Обследование пациентов с АР включает:

Аллергологический анамнез – сбор анамнеза, который имеет первостепенное значение в диагностике АР. Необходимо обращать внимание на продолжительность симптомов заболевания, выявление возможных триггеров, его провоцирующих, ответ на фармакотерапию, наличие сопутствующих заболеваний, семейного анамнеза атопии, влияние на течение заболевания экологических факторов, наличие профессиональных вредностей, а также влияние всех этих факторов на качество жизни пациента. Правильно собранный анамнез помогает определить возможные пусковые механизмы в развитии АР и предполагаемые причинно-значимые аллергены [7, 8].

Физикальное обследование – обращают внимание на затрудненное носовое дыхание, приступообразное чихание, постоянное обильное отделение водянистого секрета из полости носа. В случае присоединения вторичной инфекции выделяемый секрет может носить слизистогнойный характер.

Аллергологические исследования – проведение специфической аллергологической диагностики включает постановку кожных проб с аллергенами, определение специфических IgE-антител, проведение назального провокационного теста со специфическими аллергенами. Все эти методы специальной диагностики проводятся врачами-аллергологами и иммунологами в специально оборудованных аллергологических кабинетах.

Лабораторные исследования – цитологическое исследование секрета из полости носа (мазок) на наличие эозинофилов (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более от общего количества клеток). Общий анализ крови проводят с целью выявления эозинофилии (чаще обнаруживают в период обострения заболевания).

Обязательные инструментальные исследования – при передней риноскопии отмечают значительное количество водянистого секрета, резкий отек носовых раковин,

ярко-красный цвет слизистой оболочки в период обострения сезонного АР, серый или цианотичный цвет – при круглогодичном АР, наличие характерной «мраморности» слизистой оболочки (симптом Воячека).

Дополнительные инструментальные исследования:

- рентгенологическое исследование полости носа и придаточных пазух носа;
- компьютерная томография полости носа и придаточных пазух носа;
- риноманометрия;
- эндоскопическое исследование полости носа;
- аппликационная проба с раствором адреналина гидрохлорида 0,1% для демонстрации обратимости назальной обструкции [2].

Оценки наличия сопутствующих заболеваний: астма, синусит, ларингит, фарингит хронический, средний отит, снижение слуха, головная боль.

Оценки качества жизни: учеба, работа, нарушение сна и социальной активности. Оценивают изменение качества жизни больных АР с помощью специальных вопросников RQLQ (Rhino conjunctivitis quality of life questionnaire – вопросник для оценки качества жизни при риноконъюнктивитах) и WPAI-S (Alergic-specific work productivity and activity impairment questionnaire – вопросник по аллерген-специфическому нарушению работоспособности) [9].

ЛЕЧЕНИЕ АР

Цель лечения – полный контроль над симптомами АР.

Для лечения АР современная доказательная медицина предлагает несколько методов:

- элиминацию причинно-значимого аллергена;
- фармакотерапию;
- иммунотерапию аллергенами;
- образовательные программы для пациентов.

К специфическим методам лечения, изменяющим течение болезни, относят элиминацию аллергена и иммунотерапию аллергенами [10].

Обязательным условием выбора тактики лечения остается индивидуальный подход к каждому больному, учитывающий клинические особенности формы и тяжести патологии, а также социальные, поведенческие и психологические аспекты, являющиеся существенными для данного пациента.

Элиминационные мероприятия

Степень тяжести и течение АР определяются концентрацией аллергенов в окружающем воздухе. Элиминация аллергенов уменьшает выраженность проявлений АР и потребность в медикаментозном лечении. Однако в большинстве случаев полное исключение контакта с аллергеном по практическим или экологическим причинам невозможно. Тем не менее все возможные меры по уменьшению контакта с аллергеном должны быть приняты как первый шаг в лечении АР. Особое внимание рекомендуют уделять этим мероприятиям, когда существуют серьезные ограничения для приема многих фармакологических препаратов (беременность, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии).

Общеизвестные элиминационные мероприятия включают использование специальных фильтров, ежедневную влажную уборку, исключение контакта с домашними животными, переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону, исключение из рациона перекрестно-реагирующих продуктов.

К числу приемов элиминации аллергена, исключения его контакта со слизистой полости носа относится ирригационная терапия, включающая различные методы и способы промывания носа и орошения буферными и солевыми растворами. Особенно важны элиминационные мероприятия для пациентов, имеющих ограничения для приема многих фармакологических препаратов (беременные и кормящие женщины, дети раннего возраста, больные с тяжелой сопутствующей патологией) [11, 12].

Образовательные программы

Важную роль играют образовательные программы для пациентов. Доказано, что обучение пациентов способно изменить течение заболевания за счет улучшения контроля состояния и качества жизни.

Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания, причинах и механизмах ринита, симптомах и доступных методах лечения. Необходимо предоставить информацию о способах элиминации или ограничения контакта с аллергеном, лекарственной терапии.

Иммунотерапия аллергенами

Иммунотерапия аллергенами – это лечение возрастающими концентрациями и дозами аллергена, вводимого чаще всего подкожно или сублингвально. Иммунотерапия аллергенами имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами терапии, так как действует не на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается собственно в патогенез заболевания и поэтому влияет на все патогенетические звенья аллергической реакции. Эффективность иммунотерапии аллергенами выражается в уменьшении продолжительности обострения, уменьшении выраженности симптомов, уменьшении потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. Данное лечение проводится только под наблюдением врача-аллерголога и иммунолога [13].

Фармакотерапия

Фармакотерапия занимает важнейшее место в контроле над симптомами АР. Объем медикаментозной терапии и выбор лекарственного средства зависят от многообразия клинических симптомов заболевания и соматической патологии. В арсенале врачей имеется большое количество эффективных лекарственных средств, однако в настоящее время не существует препаратов, полностью лишенных побочных эффектов. После отмены препаратов симптомы заболевания, как правило, возобновляются. Для лечения АР с позиции доказательной медицины используются различные группы лекарственных препаратов:

- пероральные и топические антигистаминные средства,
- топические и системные кортикостероиды,
- стабилизаторы мембран тучных клеток (интраназальные кромоны),
- интраназальные и оральные деконгестанты,

- интраназальные антихолинергические средства,
- антилейкотриеновые препараты.

Не рекомендуется применять:

- антигистаминные препараты 1 поколения для базисного приема в связи с седативным эффектом, негативным влиянием на когнитивные функции, астму и другие сопутствующие заболевания,
- системные ГКС (в/м, пролонгированные) [10].

В *таблице 1* представлены клинические эффекты различных фармакологических препаратов при аллергическом рините.

В документе ВОЗ ARIA (2001–2010 гг.) рекомендуется принцип ступенчатой терапии в зависимости от формы и степени тяжести АР [10]. При легком течении АР назначают монотерапию неседативными H₁-блокаторами или антигистаминными препаратами местного действия или препараты кромогликата и недокромила натрия или антилейкотриеновые препараты.

При среднетяжелом течении АР, а также отсутствии эффекта на первой ступени лечения назначаются топические (назальные) глюкокортикоиды. При тяжелом течении или неэффективности второй ступени лечения ринита используют комбинацию назальных топических стероидов и неседативных пероральных антигистаминных препаратов. При отсутствии эффекта рекомендуют увеличить дозу назальных глюкокортикоидов до максимально разрешенной, при необходимости назначить короткий курс деконгестантов (7–10 дней) или системных стероидов (максимально до 3 недель) – применять преднизолон (20–40 мг/сут *per os*) [10].

Согласно рекомендациям ARIA 2008, применение антигистаминных препаратов 1 поколения для базисного приема не рекомендуется в связи с их выраженным седативным и антихолинергическим эффектом. Некоторые из них проявляют кардиотоксичность при передозировке, сокращают фазы быстрого сна, снижают способность к обучению и производительность труда, что неоднократно служило причиной автомобильных катастроф, а также гибели младенцев из-за случайной или преднамеренной передозировки [10].

H₁-антигистаминные препараты второго поколения в настоящее время являются препаратами выбора при АР, имеют благоприятный коэффициент соотношения эффективности и безопасности [15].

Преимущества антигистаминных препаратов второго поколения:

- Высокая специфичность и высокое сродство к H₁-рецепторам.
- Быстрое начало действия.
- Достаточная продолжительность антигистаминного эффекта (до 24 ч).
- Отсутствие блокады других типов рецепторов.
- Практически не проникают через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах.
- Отсутствие связи абсорбции и приема пищи.
- Отсутствие тахифилаксии.

Оптимальные антигистаминные средства должны обладать:

- выраженным, быстро проявляющимся и продолжительным противоаллергическим эффектом;
- возможностью их длительного применения без потери эффективности, отсутствием развития сонливости, снижения работоспособности, способности к обучению и других неблагоприятных эффектов;
- возможностью использования с другими лекарственными веществами и продуктами [16].

Этим требованиям соответствует антигистаминный препарат дезлоратадин – первичный активный метаболит лоратадина. Препарат обладает самым высоким сродством к H₁-гистаминовым рецепторам. Дезлоратадин отличается наибольшей аффинностью среди других препаратов 2-го поколения: в 200 раз большей, чем фексофенадин, в 50 раз, чем лоратадин и цетиризин, и в 3 раза большей левоцетиризина [17, 18]. Доказано, что дезлоратадин не вызывает холиноблокирующие эффекты (сухость во рту, нарушение зрения, задержка мочи, запор, тахикардия), его аффинность в 50–100 раз меньше к М-холинорецепторам, чем к H₁-рецепторам [19].

Дезлоратадин ингибирует каскад реакций аллергического воспаления, в т. ч. высвобождение провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, высвобождение провоспалительных хемокинов, продукцию супероксидных анионов активированными полиморфноядерными нейтрофилами, адгезию и хемотаксис эозинофилов, выделение молекул адгезии, таких как Р-селектин, IgE-опосредованное высвобождение гистамина, простагландина D₂ и лейкотриена C₄. Таким образом,

предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Механизм противовоспалительного эффекта H₁-блокаторов связан с подавлением экспрессии гена – регулятора нуклеарного фактора-κВ (NF-κB). NF-κB регулирует продукцию большинства провоспалительных цитокинов и активируется через H₁-рецепторы даже в отсутствие гистамина. H₁-блокаторы 2-го поколения подавляют активность NF-κB; по выраженности этого

Таблица 1. Клинические эффекты фармакологических препаратов при аллергическом рините [14]

Характеристика	Пероральные H ₁ -блокаторы	Интраназальные H ₁ -блокаторы	Интраназальные ГКС	Деконгестанты	Интраназальные кромоны
Ринорея	++	++	+++	0	+
Чихание	++	++	+++	0	+
Зуд	++	++	+++	0	+
Заложенность носа	+	+	+++	++++	+
Начало действия	1 ч	15 мин	12 ч	5–15 мин	Различно
Длительность	12–24 ч	6–12 ч	6–24 ч	3–6 ч	2–6 ч

Таблица 2. Частота побочных эффектов у пациентов с АР на фоне лечения дезлоратадином в клинических исследованиях

Характер побочных эффектов	Дезлоратадин, %	Плацебо, %
Фарингит	4,1	2,0
Сухость во рту	3,0	1,9
Миалгия	2,1	1,8
Слабость	2,1	1,2
Сонливость	2,1	1,8

эффекта препараты располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин > лоратадин > фексофенадин [20].

Действие дезлоратадина начинается в течение 30 мин после приема внутрь и продолжается в течение 24 ч. Препарат не вызывает удлинения интервала QT на ЭКГ.

Дезлоратадин не показал клинически значимых взаимодействий с кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, циметидином, флуоксетином. Прием пищи или алкоголя практически не изменяет фармакологические свойства препарата. Препарат не нарушает психомоторные и когнитивные функции. В клинических исследованиях дезлоратадин не оказывал негативного воздействия на:

- вождение транспорта и психомоторную деятельность (результаты сравнимы с плацебо) – выполнение задач во время имитированного управления полетом (результаты сравнимы с плацебо),
- бдительность (концентрацию внимания) и познавательную деятельность (результаты сравнимы с плацебо + положительное влияние на когнитивные функции у пациентов с САР) [21].

Исследования последних лет показали, что концентрация лекарственных препаратов в ЦНС зависит от таких факторов, как липофильность, способность к ионизации и участие механизма эфлюкса через транспортер Р-гликопротеин – Р-gp. Дезлоратадин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не обладает седативным эффектом. В крупном когортном исследовании в Великобритании (n >24 тыс.) у больных АР, получавших дезлоратадин и левоцетиризин в реальной практике, частота развития сонливости/седации составила 0,08% (9 случаев) и 0,37% (46 случаев) соответственно. При этом риск развития случаев седации был в 5 раз выше в течение первого месяца приема левоцетиризина по сравнению с дезлоратадином [22].

Анализ безопасности дезлоратадина по базе данных исследований (около 6 тыс. больных) показывает частоту возникновения нежелательных реакций, сравнимую с уровнем плацебо (табл. 2) [23].

Не выявлено различий в частоте нежелательных реакций у детей в возрасте 2–11 лет на фоне приема дезлоратадина (12,7 против 10,7% на плацебо); у пожилых лиц частота нежелательных реакций оказалась даже меньше уровня плацебо (1,7 против 10,0% соответственно) [23].

Представляют интерес результаты изучения эффективности и переносимости дезлоратадина в постмарке-

тинговых наблюдательных исследованиях реальной клинической практики, охватывающих большую популяцию пациентов с разными аллергическими заболеваниями. Эффективность и переносимость дезлоратадина в реальной клинической практике лечения аллергических заболеваний изучалась в четырех крупных наблюдательных исследованиях 2001–2002 гг. в Германии [24]. Общее число пациентов в возрасте старше 12 лет в данном метаанализе составило 77 880. Основными заболеваниями были АР с характерными симптомами со стороны носа, сопутствующими глазными симптомами и хроническая идиопатическая крапивница. Симптомы аллергических заболеваний оценивались дважды: исходно и в конце лечения (табл. 3); дополнительно проводилась оценка степени нарушения сна и дневной активности, а также частота побочных эффектов. Умеренные и тяжелые проявления аллергических заболеваний наблюдались у 70% больных АР и 30% – крапивницей, 50% пациентов имели сопутствующие глазные симптомы. В результате лечения дезлоратадином отмечен значимый по выраженности клинический эффект – у подавляющего числа пациентов наблюдалось купирование симптомов. Причем быстрое начало действия на фоне приема дезлоратадина отметили 67% пациентов и 63% врачей [24].

Помимо купирования основных симптомов аллергических заболеваний, у пациентов в подавляющем большинстве случаев улучшалось общее состояние в виде нормализации сна и повышения дневной активности (табл. 4) [24].

По оценке пациентов, эффективность терапии дезлоратадином была отличной/хорошей в 98,5%, по оценке врачей – в 99,1% [24].

В метаанализе выделена подгруппа в составе 17 575 пациентов, имевших неэффективную предшествующую терапию другими препаратами 2-го поколения (лоратадином, цетиризином, фексофенадином). Анализ эффективности дезлоратадина в этой подгруппе также показал высокий уровень: 90,3% – по оценке пациентов и 91,6% – по оценке врачей. Эти результаты имеют большое значение для определения преимуществ между разными антигистаминными препаратами, т. к. в сравнительных клини-

Таблица 3. Динамика симптомов аллергических заболеваний на фоне лечения дезлоратадином

Симптомы	Отсутствие симптомов, %		Симптомы умеренной тяжести и тяжелые, %	
	исходно	в конце	исходно	в конце
Заложенность носа	14,3	54	67,3	6,5
Ринорея	12,1	61,8	69,2	4,9
Чихание/зуд в носу	10,5	62,8	71,1	4,7
Слезотечение	19,5	76,2	51,7	3,2
Жжение/зуд в глазах	16,7	71,5	57,1	3,6
Покраснение глаз	24,6	81,9	43,1	2,5
Кожный зуд	53,2	80,3	30,1	3,7

Таблица 4. Динамика степени нарушений сна и дневной активности на фоне лечения дезлоратадином

Симптомы	Отсутствие симптомов, %	
	исходно	в конце
Нарушение сна	27,1	78,5
Нарушение дневной активности	19,8	75,7

ческих исследованиях различий между препаратами установлено не было [25].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по аллергии, при сезонной форме АР профилактическая противоаллергическая терапия должна быть назначена после проведения анализа данных о течении заболевания в предыдущий сезон (выраженность клинических проявлений, эффективность назначенных препаратов и результаты обследования) за 1–2 недели до предполагаемого сезонного обострения. При круглогодичном АР в качестве базисной терапии при легком течении применяют антигистаминные препараты 2-го поколения, препараты кромоглициевой кислоты и антигистаминные препараты со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток. При тяжелом и средней степени тяжести течениях АР необходимо назначение интраназальных глюкокортикостероидов в сочетании с антигистаминными препаратами 2-го поколения [2].

Таким образом, согласно клиническим рекомендациям, препарат дезлоратадин при сезонном АР назначается за 1–2 недели до предполагаемого сезона палинации.

Также препарат рекомендован при круглогодичном АР в качестве базисной терапии при легком течении. При тяжелом и средней степени тяжести течениях АР назначают интраназальные глюкокортикостероиды в сочетании с дезлоратадином или другими антигистаминными препаратами 2-го поколения. Подбор и комбинирование препаратов базисной терапии проводят индивидуально с учетом тяжести заболевания, переносимости препаратов, условий жизни пациента.

Пятнадцатилетний опыт применения дезлоратадина позволяет сделать вывод, что препарат достаточно эффективен у пациентов с сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом. Его высокий профиль безопасности, возможность сочетать с различными группами лекарственных препаратов выгодно отличает препарат дезлоратадин от других антигистаминных препаратов, используемых в терапии АР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день существует большая доказательная база высокой эффективности и безопасности препарата дезлоратадин в лечении АР.

Лечение дезлоратадином достоверно уменьшает назальные и глазные симптомы при разных формах АР (сезонном, круглогодичном), улучшает качество жизни пациентов с аллергическими заболеваниями благодаря нормализации сна и дневной активности, уменьшению депрессии и отсутствию седативного эффекта. Результаты рандомизированных клинических исследований на широкой популяции пациентов свидетельствуют об эффективности и безопасности дезлоратадина.



ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA-2008). Возможности использования в России новой версии документа. *Российский аллергологический журнал*, 2008, 5: 3–6.
2. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Издательство «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА», 2014, глава Аллергический ринит: 20–34.
3. Meltzer EO et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in American survey. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30(3): 244–54.
4. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 Suppl. 2).
5. Wallace DV et al. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin. Immunol*, 2008, 122(Suppl. 2): 1084.
6. Леонова М.В. Современные антигистаминные препараты: выбор в изобилии предложений. *Фарматека*, 2014, 16: 26–32.
7. Bousquet J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, 63(Suppl. 86): 8–160.
8. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Насунова А.Ю. Поллинозы: современный взгляд на проблему. *Вестник семейной медицины*, 2012, 1: 10–16.
9. ARIA 2001–2010. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. Руководство с дополнениями.
10. Передкова Е.В. Аллергический ринит: возможности элиминационной терапии. *Вестник семейной медицины*, 2013, 1: 36–42.
11. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных. *Российский аллергологический журнал*, 2006, 1: 74–78.
12. Федосеев Г.Б., Лаврова О.В., Петрова М.А. и др. Клинико-диагностические и организационные подходы к ведению беременных, страдающих бронхиальной астмой, как основа первичной профилактики аллергических заболеваний у детей. *Российский аллергологический журнал*, 2006, 1: 21–29.
13. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Поллиноз: современный взгляд на актуальную проблему. *Фарматека. Аллергология и иммунология. Специальный выпуск*, 2013: 49–56.
14. Ненашева Н.М. Современные подходы к диагностике и лечению аллергического ринита: учебное пособие. М., 2010. 31 с.
15. Баранов А.А., Хаитов Р.М. (ред.) Аллергология и иммунология. М.: 2011. 256 с.
16. Никифорова Г.Н., Золотова А.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с аллергическим ринитом: новые возможности базисной терапии. *Фарматека. Аллергология / дерматология*, 2014, 4–14: 35–40.
17. Kreutner W, Hey JA, Anthes J et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects. *Arzneimittel forschung*, 2000, 50: 345–52.
18. Anthes JC, Gilchrist H, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H1 receptor. *Eur J Pharmacol*, 2002, 449: 229–37.
19. Cardelus J, Anton F, Beleta J et al. Anticholinergic effects of desloratadine, the major metabolite of loratadine, in rabbit and guinea-pig iris smooth muscle. *Eur J Pharmacol*, 1999, 374: 249–54.
20. Bakker RA, Schoonus SBJ, Smit MJ, et al. Histamine H1-receptor activation of nuclear factor-κB: roles for Gβγ- and Gα(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol*, 2001, 60: 1133–42.
21. Wilken JA, Kane RL, Ellis AK, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 91: 375–85.
22. Layton D, Wilton LV, Boshier A et al. Comparison of the risk of drowsiness and sedation between levocetirizine and desloratadine: a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf*, 2006, 29: 897–909.
23. DuBuske LM. Review of desloratadine for the treatment of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria and allergic inflammatory disorders. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(14): 2511–23.
24. Bachert C, Maurer M. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria results of four postmarketing surveillance studies. *Clin Drug Invest*, 2010, 30(2): 109–22.

С.А. РЕБРОВА¹, Г.Р. СЕРГЕЕВА², к.м.н.¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ:

ЛИЧНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Аллергический ринит (АР) представляет серьезную медико-социальную проблему, обусловленную ростом заболеваемости аллергическим ринитом, несвоевременной диагностикой, частыми осложнениями, высокими экономическими затратами в области здравоохранения и снижением качества жизни и трудоспособности пациентов. Несмотря на известность данного заболевания, часто врачи недостаточно полно осведомлены о лечении, в связи с чем контроль над заболеванием не всегда может быть достигнут.

Ключевые слова: аллергический ринит, интраназальные кортикостероиды, длительность терапии.

S.A. REBROVA¹, G.R. SERGEEVA², PhD in Medicine¹ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. MH RF² North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, MH RF

ALLERGIC RHINITIS: PERSONAL CLINICAL EXPERIENCE

Allergic rhinitis (AR) – this is a serious medical and social problems associated with increasing incidence of allergic rhinitis, delayed diagnosis of AR, frequent complications, high economic health costs, reduced quality of life and disability of patients. Despite the popularity of this disease, doctors often are not fully aware of the treatment, so it is often not achieved disease control

Keywords: allergic rhinitis, intranasal corticosteroids, the duration of therapy.

Аллергический ринит (АР) – это IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки полости носа, вызванное значимыми аллергенами и клинически проявляющееся ежедневными двумя и более симптомами: ринореей, чиханием, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа. Симптомы обратимы спонтанно или под влиянием терапии [1].

АР является широко распространенным заболеванием, примерно до 40% населения мира страдает аллергическим ринитом [1]. Заболеваемость АР в России составляет 12,7–24%. Пик заболеваемости зарегистрирован в возрасте 18–24 лет [2], т. е. среди людей молодого и трудоспособного возраста.

АР существенно снижает качество жизни: 40% пациентов страдают быстрой утомляемостью, 77% имеют проблемы засыпания. У детей нарушается способность к обучению, нарушаются когнитивные функции. Около 93% детей отмечают ухудшение результатов учебы. 75% детей и подростков отмечают снижение концентрации внимания, 78% испытывают трудности при выполнении школьных заданий [3–6].

АР имеет тесную связь с бронхиальной астмой (БА). Симптомы АР выявлены у 88% пациентов с БА [2]. АР является независимым фактором развития БА, увеличивая шанс заболеть БА в три раза [7]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что пациенты с БА в сочетании с АР имели неконтролируемое течение в 4–5 раз чаще, чем при наличии БА без ринита [8, 7]. В основе БА и АР лежит единое IgE-обусловленное аллергическое воспаление. В настоящее время считается, что ринит и астма являются проявлением единого заболевания объединенных дыхательных путей. Верхние и нижние дыхательные пути имеют как общие особенности строения:

наличие реснитчатого эпителия, базальной мембраны, так и отличия: слизистая оболочка носа окружена сосудами, а слизистая оболочка бронхов окружена гладкой мускулатурой. Обструкция верхних дыхательных путей вызывается вазодилатацией и отеком, а обструкция нижних дыхательных путей вызвана констрикцией гладкой мускулатуры, отеком и гиперсекрецией [9–10]. Согласно рекомендациям ВОЗ пациентов с персистирующим аллергическим ринитом необходимо обследовать также и на предмет БА.

Многочисленными исследованиями было показано, что АР способствует возникновению заболеваний ЛОР-органов: синуситов, отитов, полипозных риносинуситов. У 24% детей АР является фактором, предрасполагающим к развитию острого и хронического отита, у 28% – хронического синусита [2]. Минимальное воспаление слизистой оболочки носа имеется у больных АР, не имеющих клинических симптомов, что характеризуется постоянной экспрессией адгезивных молекул, которые являются рецепторами для риновирусов и способствуют снижению продукции гамма-интерферона, что приводит к частым ОРВИ у данной категории пациентов.

Остаются высокими экономические затраты на лечение АР. Стоимость лечения АР в Европе составляет примерно 2,5–3,5 млрд евро в год [1].

Наиболее часто причиной развития АР являются следующие аллергены:

■ Пыльцевые аллергены. Пыльца – это мужские половые клетки растений, имеющие различную форму и величину. Для разных регионов нашей страны значимы разные виды пыльцы.

■ Бытовые – аллергены клещей домашней пыли (наиболее частая причина аллергического ринита для Северо-Западного региона).

■ Эпидермальные – аллергены животных (кошек, собак, грызунов, лошадей).

■ Грибковые – споры плесневых и дрожжевых грибов. Количество спор грибов в окружающем воздухе зависит от времени года, зимой уменьшается, летом и осенью увеличивается.

■ Профессиональные аллергены – представляют собой органические соединения растительного и животного происхождения, вещества микробного происхождения, органические и неорганические химические вещества, фармакологически активные вещества.

Согласно международным согласительным документам АР подразделяется [1]:

■ по характеру течения – на интермиттирующий (симптомы менее 4 дней в неделю и менее 4 недель в году) и персистирующий (симптомы более 4 дней в неделю и более 4 недель в году),

■ по тяжести – на легкое течение (клинические проявления не нарушают повседневной активности), среднетяжелое течение (симптомы нарушают повседневную активность, препятствуют работе), тяжелое течение (пациент не может нормально работать, проводить досуг).

В зависимости от преобладания симптомов АР можно выделить два варианта течения.

1. Экссудативный вариант, который проявляется частыми приступами чихания, водянистыми выделениями, зудом, непостоянной заложенностью носа, ухудшением носового дыхания в дневное время, часто сопутствующим конъюнктивитом.
2. Обструктивный вариант, который сопровождается незначительным чиханием, или чихание полностью отсутствует. Выделения – густые, зуд отсутствует, заложенность носа – сильно выражена, конъюнктивита нет, возможно ухудшение носового дыхания ночью.

Достаточно часто у пациентов с АР диагностируется полипоз, полисинусит, средний отит.

Синусит сопутствует аллергическому риниту в 70% случаев. Раздражающее действие подтекающей слизи (постназальный затек) и хроническое воспаление в дыхательных путях провоцируют кашель, могут вызывать боли в животе.

Диагностика АР – это комплекс клинических и лабораторных методов исследования. До сих пор существует проблема недостаточной диагностики АР, несмотря на широкое освещение этой проблемы. В частности, проведен опрос 151 врача, проходивших обучение на цикле тематического усовершенствования «Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний», с целью уточнения современного уровня знаний по ведению пациентов с atopическими заболеваниями. Доля постановки правильного диагноза на основании современных знаний составляет среди аллергологов 58%, оториноларингологов – 83,3%, среди педиатров правильно устанавливают диагноз 24,6% врачей. Незнакомы с правильным алгоритмом назначения терапии 21,6% терапевтов и 56,1% педиатров. 33,3% ЛОР-врачей и 25% аллергологов также не знакомы с современными рекомендациями по лечению АР [11]. Часто от начала заболевания до момента постановки правильного диагноза проходят десятки лет, что приводит к несвоевременному лечению, и в

результате эффективность терапии снижается, увеличивается ее объем, труднее достигается контроль над заболеванием. Очень часто обструктивная форма АР диагностируется ЛОР-врачами как вазомоторный ринит, что приводит к позднему обращению к аллергологу и, соответственно, к запоздалой диагностике. Следует отметить, что только врач-аллерголог может достоверно диагностировать АР.

Основные принципы терапии АР:

- Предотвращение контакта с аллергенами и триггерами.
- Фармакотерапия, направленная на подавление аллергического воспаления.
- Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ).
- Обучение пациентов.

Элиминационная терапия проводится, если это возможно. Она высокоэффективна при пыльцевой и эпидермальной сенсibilизации.

Фармакотерапия: блокаторы H-1-гистаминовых рецепторов, кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, альфа-1-адреномиметики, антихолинэргические препараты, интраназальные глюкокортикостероиды.

Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов используются более 80 лет. Разделение их на 1-е и 2-е поколение основано на способности в терапевтических дозах вызывать седативный эффект. Антигистаминные препараты (АГП) 1-го поколения имеют ограничения для использования из-за седативного эффекта и эффекта тахифилаксии. ARIA-2008, 2010 не рекомендует использование этих препаратов для лечения АР. АГП 2-го поколения и их метаболиты используются более 20 лет в клинической практике. Они высокоэффективны, при этом отсутствует тахифилаксия. Препараты используются внутрь или местно при легком течении АР или в сочетании с интраназальными кортикостероидами при более тяжелом течении АР.

Кромоны-стабилизаторы мембран тучных клеток. Существенный недостаток – это медленный эффект и синдром отмены.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – в России это в основном таблетированные формы монтелукаста. Они менее эффективны, чем интраназальные кортикостероиды и АГП. Их рекомендовано использовать в лечении АР при его сочетании с БА.

Альфа-1-адреномиметики вызывают сокращение кавернозных тел нижних носовых раковин (альфа-2-агонисты) или артериол слизистой оболочки полости носа (альфа-1-агонисты). Их использование оправданно при сопутствующей вирусной инфекции и в качестве симптоматической терапии на любой ступени лечения АР. Их рекомендуется применять не более 10 дней из-за риска развития медикаментозного ринита.

Антихолинэргические препараты. В РФ представлены комбинацией ипратропия бромид и ксилотетазолина. Препарат разрешен к применению с 18 лет, клинический эффект связан с уменьшением ринореи.

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНКС) имеют многолетний опыт клинического применения. Это высокоэффективные препараты, влияющие на раннюю и позднюю фазы аллергического воспаления, они уменьшают выраженность всех симптомов АР.

Согласно рекомендации ARIA: «...ИНКС – наиболее эффективная фармакологическая терапия при АР...». «...Влияние топических стероидов на назальную блокаду и их противовоспалительные характеристики делают их предпочтительными...». ИНКС начинают действовать в течение первых суток. Максимальный эффект достигается на 3–5-е сутки лечения. В рекомендуемых дозах не оказывают системного действия. В 10% могут возникать побочные реакции в виде зуда, жжения, носовых кровотечений. Чаще побочные реакции не являются поводом для отмены, рекомендовано снизить дозу и правильно выполнять технику ингаляции. По данным исследований, длительность лечения ИКС может достигать до 36 месяцев. Лечение не сопровождается развитием атрофии.

Обладая высоким профилем безопасности, между собой ИНКС разделяются по риску нежелательных явлений, и если частота местных реакций примерно одинакова у всех препаратов (2–10%), то системное действие их зависит от системной биодоступности.

Препараты беклометазона, будесонида имеют системную биодоступность до 46%. Флютиказона пропионат, флютиказона фураат, мометазона фураат имеют значительно более низкую биодоступность (менее 5%). В связи с низкой системной биодоступностью длительное лечение ИНКС является безопасным. Это обусловлено минимальной абсорбцией из желудочно-кишечного тракта и полной трансформацией в неактивные метаболиты при первом прохождении через печень. Исследования показали, что монотерапия ИКС более эффективна, чем терапия другими классами препаратов. ИНКС обладают синергизмом действия при сочетании с другими препаратами, например с АГП.

АСИТ – высокоэффективный, модифицирующий болезнь метод лечения. Используется для лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, воздействует на все звенья аллергического процесса, модулирует Т- и В-клеточные ответы, ингибирует миграцию тучных клеток, базофилов и эозинофилов в ткани, воздействует на Т-регуляторные клетки, которые являются ключевыми регуляторами процессов периферической толерантности к аллергенам. При правильном использовании – это достаточно безопасный метод лечения. Появление сублингвальных форм значительно облегчило проведение терапии.

Аллергологическая служба СПб НИИ ЛОР имеет большой опыт работы с больными АР, т. к. именно в оториноларингологические учреждения чаще всего обращаются пациенты, имеющие проблемы с носовым дыханием. Ежегодно в СПб ЛОР НИИ консультируются, обследуются, лечатся примерно 880 пациентов с диагнозом АР. Большинство этих пациентов (89%) имеют легкое и среднетяжелое течение АР, в то время как тяжелое течение имеют 11% пациентов. Обратившиеся пациенты имеют главным образом обструктивный вариант течения АР (74%). Наиболее часто у наших пациентов выявляется повышенная чувствительность к бытовым аллергенам (56%), к пыльце – 18% (это сенсibilизация как к пыльце деревьев, так и к пыльце луговых трав). Редко выявляется эпидермальная сенсibilизация – это около 5%, смешанная сенсibilизация составляет 21%.

У 48% обратившихся диагноз АР поставлен впервые, у 7% из этих пациентов длительность болезни составляет 20 лет и более, у 12% – 10 лет и более. Эти цифры говорят о недостаточной диагностике аллергического ринита. Большинство пациентов длительное время лечились с диагнозом вазомоторного ринита и рецидивирующего острого синусита. Соответственно, эти пациенты не получили адекватной противовоспалительной терапии, не могли своевременно получить АСИТ.

Обращает внимание низкая эффективность предшествующей терапии, что нередко связано с недостаточной длительностью проводимых курсов фармакотерапии. Так, нередко длительность противовоспалительной терапии, в частности назначение ИНКС, составляла 2 недели, что является совершенно недостаточным для получения противовоспалительного эффекта и контроля над симптомами АР. Имеет смысл назначать ИНКС как минимум на 2 месяца.

Очень часто пациенты с АР длительно используют деконгестанты. По нашим данным, примерно у трети пациентов с АР имеет место в той или иной степени выраженный медикаментозный ринит. Около 4% пациентов с медикаментозным ринитом используют деконгестанты практически ежедневно более 10 лет. Ведение таких больных имеет свои особенности.

АР примерно в 24% случаев осложняется полипозным риносинуситом. Около 40% пациентов с АР имеют БА. В свою очередь, около 90% пациентов, обратившихся по поводу БА, имеют АР. В среднем интервал между дебютом БА и началом АР составляет от 3 до 12 лет. БА чаще всего носит легкий и среднетяжелый характер течения. Очень часто роль АР в этих случаях недооценивают, в то время как проведение терапии АР помогает более успешно контролировать БА. У 15% пациентов, имеющих сочетание БА с АР, первым был поставлен диагноз БА, хотя, ретроспективно оценивая анамнез, симптомы АР были задолго до дебюта БА. Эта ситуация снижает эффективность лечения как АР, так и БА.

Хотелось бы представить два клинических случая диагностики и лечения АР из личной практики.

Пациентка Г., 1957 г. рождения, обратилась 09.10.2015 с жалобами на заложенность носа, чихание, кашель, зуд в носу, зуд глаз. Каждый симптом оценивался по 3-балльной шкале:

0 – жалоб нет, 1 – незначительные проявления, 2 – выраженные проявления, 3 – сильно выраженные проявления.

У данной пациентки интенсивность соответствовала 15 баллам.

Длительность заболевания более 20 лет, ранее аллергологом не консультирована, получала лечение у ЛОР-врача: периодически антибактериальную терапию и деконгестанты. Из сопутствующей патологии – хронический холецисто-панкреатит, жировой гепатоз. Артериальная гипертензия первой степени, умеренного риска, на фоне лечения имеет стабильное течение. Наследственность по аллергическим заболеваниям неотягощена. При сборе анамнеза были выявлены признаки бытовой сенсibilизации, которые были подтверждены прик-тестами. Выявлена повышенная чувствительность к клещам домашней пыли, папулы составили 10 мм (D. Pter.) и 12 мм (D. Far). Было проведено спирометрическое исследование. Результат – без

отклонений от нормы. Также были определены показатели оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNo) – общепринятый маркер эозинофильного воспаления и назальный оксид азота (NnO), значимость его как маркера эозинофильного воспаления обсуждается. FeNo составил 30,7 ppb (умеренное повышение, норма до 25 ppb), NnO составил 759 ppb (нормальный показатель, норма до 1 000 ppb).

Был диагностирован хронический персистирующий аллергический ринит, средне-тяжелое течение, бытовая сенсibilизация.

Даны рекомендации по гипоаллергенному быту и назначена противовоспалительная терапия: флутиказона пропионат – 200 мкг/сут и Левоцетиризин – 5 мг/сут на один месяц.

Второй визит состоялся 25.11.2015 (через два месяца).

Пациентка отмечала свободное носовое дыхание, но ее беспокоили сухость, образование корочек в полости носа. Интенсивность симптомов аллергического ринита составила 5 баллов.

Посев из полости носа роста патогенной флоры не дал. Повторное спирометрическое исследование было в пределах нормы. Значение FeNo составило 32,36 ppb, NnO – 1347 ppb.

Несмотря на значимое повышение NnO было решено продолжить использовать флутиказона пропионат еще 2 месяца, но в дозе 100 мкг/сут и дополнительно увлажнять слизистую носа.

Третий визит состоялся 30.03.2016 (еще два месяца). Пациентка выполнила рекомендации, терапию перенесла хорошо, нежелательных явлений больше не отмечала. На момент осмотра жалоб не было. Спирометрическое исследование было в пределах нормы. Значение FeNO составило 13,38 ppb, NnO – 407,5 ppb. Интенсивность симптомов аллергического ринита составила 2 балла.

В данном примере обращает внимание поздняя диагностика АР. Кроме того, несмотря на нежелательные явления, была продолжена терапия флутиказона пропионатом. В процессе лечения отмечалось значимое снижение оксида азота в выдыхаемом воздухе – общепринятого маркера эозинофильного воспаления. Клиническая значимость назального оксида азота на сегодняшний момент обсуждается. На фоне длительного лечения ИНКС отмечалась явная положительная динамика: значимое уменьшение клинических проявлений и нормализация показателей оксида азота в выдыхаемом воздухе и назального оксида азота.

Пациент Д., 1996 г. рождения, более 5 лет страдает поллинозом, сенсibilизация к пыльце березы с довольно выраженными клиническими проявлениями. Получает второй курс АСИТ препаратом Фосталь. Первый курс АСИТ прошел гладко с хорошим клиническим эффектом. Сопутствующих заболеваний у данного пациента выявлено не было. Пациент пришел на рутинный визит 27.01.2016 года, т. к. получал АСИТ.

На визите отмечались жалобы на стойкую заложенность носа, ринорею. Выраженность симптомов соответствовала 6 баллам.

В середине декабря 2015 г. пациент перенес ОРЗ и самостоятельно использовал деконгестанты практиче-

ски месяц. Ранее на фоне АСИТ жалоб на стойкий ринит пациент не предъявлял.

Были даны рекомендации об отмене деконгестантов и использовании флутиказона пропионата в дозе 200 мкг/сут как минимум 2 месяца.

Следующий визит состоялся 18.02.2016. Пациент продолжал использовать деконгестанты, но флутиказона пропионата не использовал. Помимо жалоб на заложенность носа, появились жалобы на сердцебиение. Пациенту вновь были даны рекомендации об отмене деконгестантов и использовании флутиказона пропионата.

27.04.2016 состоялся следующий визит. Пациент смог отказаться от деконгестантов на фоне использования флутиказона пропионата в дозе 200 мкг/сут в течение двух месяцев. Жалоб на приеме не предъявлял. В настоящее время продолжает получать АСИТ с выраженным положительным эффектом.

В данном случае у пациента развился медикаментозный ринит на фоне длительного использования деконгестантов. В случае медикаментозных ринитов эффективно использование ИНКС длительными курсами (в среднем 2–4 месяца). Достаточно часто при проведении АСИТ требуется дополнительная медикаментозная терапия, в частности флутиказона пропионат, что позволило продолжить АСИТ, не меняя схему лечения и контролируя симптомы аллергического ринита.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что, несмотря на широту обсуждения и известность АР, сохраняется запоздалая диагностика этого заболевания и несвоевременно начатая и недостаточная терапия. Это ведет к развитию частых осложнений АР (синуситы, полипоз), развитию БА и, соответственно, повышенным экономическим затратам как со стороны пациентов, так и со стороны государства.



ЛИТЕРАТУРА

1. European Allergy White Paper, 1997, ARIA, 2001, 2008.
2. Аллергология и Иммунология. Национальное руководство. Краткое издание, под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. с. 399. М.: «ГЭОТАР-Медиа» 2013. / Allergy and Immunology. National guidelines. Concise edition, edited by RAS Acad. RAS R.M. Khaitov, prof. N.I. Ilyina. p. 399. Moscow «GEOTAR-Media» 2013.
3. Scadding Get al. EAACI 2007. Abstract 1408.
4. Rally MC et al. *Clin Drug Invest*, 1996, 11: 278-88.
5. Tanner LA et al. *Am J Manag Care*, 1999, 5(suppl 4): S235-S247.
6. Juniper EF et al. *J. Allergy Clin Immunol*, 1994, 93: 413-23.
7. Ненасева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. Практическая пульмонология, 2014, 1: 2-9. / Nenasheva N.M. Bronchial asthma and related diseases: focus on allergic rhinitis. *Prakticheskaya Pulmonologiya*, 2014, 1: 2-9.
8. de Croot EP et al. *Thorax*, 2012, 67(7): 582.
9. Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, La Rosa M, Salpietro C, Marsiglia GL. Recent developments in united airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012, 4(4): 171-177.
10. Eccles C. Anatomy and physiology of the nose and control of nasal airflow. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al, editors. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008: 701-711.
11. Дробик О.С., Насунова А.Ю. Аллергический ринит: взгляд аллерголога. Вестник отоларингологии, 2014, 2: 82-85. / Drobik O.S., Nasunova A.Y. Allergic rhinitis: an allergist's view. *Vestnik Otolaringologii*, 2014, 2: 82-85.

СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ

АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

В статье представлены результаты крупных международных исследований (STARTMRK, ACTG A5257, SPRING 2, SINGLE и FLAMINGO), которые убедительно показали эффективность и безопасность препаратов из группы ИИ (ралтегравир и долутегравир) в составе схем АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, только начинающих лечение (схемы первой линии). Сравнение в течение 2–5 лет терапии схем, включавших ИИ или EFV, показало сопоставимую или большую вирусологическую и иммунологическую эффективность RAL и DTG при существенно более низкой частоте развития нежелательных явлений при применении этих препаратов.

Препараты из группы RAL и DTG являются препаратами выбора и у особых категорий пациентов с ВИЧ-инфекцией (больные туберкулезом или хроническим гепатитом С). В статье представлены результаты двух исследований, проведенных в России, по эффективности и безопасности применения ралтегравира в схемах АРТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом и у пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, ингибиторы интегразы, ралтегравир, долутегравир.

A.V. KRAVCHENKO

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Modern antiretroviral regimens

The article presents the results of major international studies (STARTMRK, ACTG A5257, SPRING 2, the SINGLE and FLAMINGO), which convincingly demonstrated the effectiveness and safety of drugs from the group of integrase inhibitors (raltegravir and dolutegravir) as part of ART regimens in HIV-infected patients who are just beginning treatment (first line regimens). Comparisons within 2–5 years regimens that included II or EFV, showed comparable or greater virological and immunological efficacy of RAL and DTG at a substantially lower incidence of adverse events with the use of these drugs.

Preparations of the RAL group and DTG are the drugs of choice and special categories of patients with HIV infection (patients with tuberculosis or chronic hepatitis C). The article presents the results of two studies carried out in Russia, on the efficacy and safety of raltegravir in ART regimens in patients with HIV infection and tuberculosis, and in patients with HIV infection and chronic hepatitis C.

Keywords: HIV infection, ART, integrase inhibitors, raltegravir, dolutegravir.

Среди схем АРТ первой линии специалисты выделяют предпочтительные и альтернативные режимы. Схемы, включающие 2НИОТ и ННИОТ (эфаविленз, EFV), отнесены к предпочтительным режимам в рекомендациях EACS [2], российского национального общества инфекционистов [3]. В рекомендациях EACS, помимо EFV, к этой категории схем АРТ отнесена комбинация 2НИОТ и рилпивирина (RPV) [2]. Специалисты США режимы АРТ, включающие EFV или RPV, отнесли к альтернативным, поскольку при применении EFV часто регистрируют нежелательные явления (НЯ) со стороны центральной нервной системы, а режим, содержащий RPV, менее эффективен при исходно высоком (>100 000 копий/мл) уровне РНК ВИЧ [1].

Схемы АРТ, состоящие из 2НИОТ и ИП, усиленного ритонавиром, эффективны, обладают высоким генетическим барьером для развития устойчивости ВИЧ, однако по сравнению с другими режимами (содержащими ННИОТ или ИИ) оказывают большее воздействие на обмен липидов и глюкозы. Применение схем АРТ, включающих ИП, часто сопровождается развитием НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта [1–3].

У больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения, схемы АРТ, содержащие препараты из группы ИИ в сочетании с двумя НИОТ, включены в предпочтительные или альтернативные режимы терапии [1–3].

В странах Северной Америки и Европы в настоящее время применяют три препарата из группы ИИ (ралтегравир, элвитегравир и долутегравир), из которых два препарата (ралтегравир, RAL; долутегравир, DTG) зарегистрированы на территории Российской Федерации. В составе предпочтительного режима АРТ ралтегравир рекомендован в дозе 400 мг (1 таблетка) 2 р/сут в сочетании с тенофовиром и эмтрицитабином (TDF/FTC) [1] или в комбинации как с TDF/FTC, так и с абакавиром/ламивудином (ABC/3TC) [2]. В рекомендациях специалистов США схема, включающая RAL и ABC/3TC, отнесена к альтернативным режимам [1]. Препарат DTG (50 мг – 1 таблетка в сутки) в сочетании с TDF/FTC или ABC/3TC специалисты как США, так и Евросоюза рекомендуют в качестве предпочтительных режимов лечения [1, 2]. Необходимо учитывать, что при назначении комбинации ABC/3TC следует провести тест на HLA B5701 для исключения реакции гиперчувствительности на ABC. При выборе режима, содержащего TDF, нужно рассчитать скорость клубочковой фильтрации (назначение TDF противопоказано при СКФ < 60 мл/мин) [1–3].

Существующие рекомендации по применению препаратов RAL и DTG в составе схем АРТ у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, основаны на результатах исследований STARTMRK, ACTG A5257, SPRING 2, SINGLE и FLAMINGO [4–6].

В исследовании STARTMRK 563 больных ВИЧ-инфекцией были рандомизированы на 2 группы: группа 1 (281 пациент) получала лечение препаратом RAL, группа 2 (282 пациента) – EFV [4, 7]. Все больные получали фиксированную комбинацию 2 НИОТ (TDF/FTC). Оценивали доли пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл, прирост числа CD4+лимфоцитов (по сравнению с исходным количеством); частоту развития нежелательных явлений (НЯ), в т. ч. со стороны центральной нервной системы; изменение показателей жирового обмена (по сравнению с исходными данными) [4, 7].

Исследование продолжалось 5 лет. Через 96 недель терапии доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (<50 копий/мл) составила 81% у лиц, получавших RAL и 79% – EFV, а после 240 недель наблюдения эффективность RAL была выше – 71,0 и 61,3% пациентов соответственно (9,5; 95% ДИ: 1,7–17,3; $p < 0,001$). Прирост количества CD4+лимфоцитов (от исходных значений) составил через 96 и 240 недель лечения – 240 и 374 клетки/мкл (группа RAL) и 225 и 312 клеток/мкл (группа EFV; $p < 0,01$) [4, 7].

В целом переносимость обеих схем АРТ была неплохой. Вместе с тем частота развития НЯ, связанных с используемыми препаратами, была меньше у пациентов, получавших RAL (47 и 78%, соответственно; $p < 0,001$). В первую очередь эти различия обусловлены меньшей частотой НЯ со стороны центральной нервной системы у больных группы RAL (28,8 и 60,6% соответственно; $p < 0,001$). Частота развития других НЯ, включая серьезные НЯ, существенно не отличалась у пациентов обеих групп.

При оценке изменений показателей жирового обмена через 96 недель исследования выявлено, что повышение уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП было существенно меньше у больных, получавших RAL. Индекс атерогенности (соотношение ОХ/ЛПВП) несколько снизился у пациентов обеих групп вследствие увеличения содержания ЛПВП [4, 7].

Схожие результаты были получены в исследовании SINGLE, в которое было включено 833 больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ и имевших отрицательный результат исследования крови на HLA B5701 [5, 8].

Целью исследования было изучение безопасности и эффективности совместного применения DTG и комбинации фиксированных доз ABC/3TC в сравнении с комбинацией фиксированных доз EFV/TDF/FTC, применяемых один раз в день в течение 144 недель у взрослых больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ. В дальнейшем продолжительность исследования была увеличена до 240 недель (5 лет).

Через 96 и 144 недель исследования доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл была значительно выше в группе DTG + ABC/3TC, чем в группе EFV/TDF/FTC (96 недель – 88 против 81%, $p = 0,003$; 144 недели – 71 против 63%, $p = 0,010$), что свидетельствовало о превосходстве схемы, включавшей DTG. Эффективность терапии DTG была выше вне зависимости от исходного уровня РНК ВИЧ-1 (больше или меньше 100 000 копий/мл) [5, 8].

Спустя 3 года терапии вирусологическая неэффективность схемы АРТ была обнаружена у 39 больных (9%) группы DTG + ABC/3TC и 33 больных (8%) группы EFV/TDF/FTC. Ни у одного пациента с неэффективностью лечения из группы DTG + ABC/3TC мутаций резистентности выявлено не было. У больных группы EFV/TDF/FTC в 1 случае имела место мутация резистентности к НИОТ (K65R) и в 13 случаях – к ННИОТ (K101E, K103N, G109A).

У пациентов, получавших DTG + ABC/3TC, регистрировали более существенный прирост среднего количества CD4+лимфоцитов: через 96 недель – 325 против 281 клеток/мкл, ($p < 0,004$); 144 недели – 378 против 332 клеток/мкл соответственно ($p < 0,003$) [5, 8].

В течение 144 недель исследования только 4% больных, получавших DTG+ABC/3TC, прекратили лечение из-за развития НЯ, тогда как в группе EFV/TDF/FTC доля таких пациентов составила 14%.

Среди больных группы EFV/TDF/FTC чаще регистрировали головокружение (33,2 против 7%), необычные сновидения (16,2 против 7%) и появление сыпи на коже (8 и менее 1%), в то время как пациенты группы DTG + ABC/3TC чаще предъявляли жалобы на бессонницу (10 против 6,7%). Изменения лабораторных параметров у больных обеих групп были незначительны и статистически не отличались от исходных значений [5, 8].

Таким образом, режимы терапии, включающие ИИ (RAL или DTG), были более эффективны как вирусологически, так и иммунологически на протяжении 144–240 недель лечения, чем режим, содержащий EFV, при этом профиль безопасности был лучше при использовании в схеме АРТ препарата из группы ИИ.

Результаты исследования SPRING-2 свидетельствуют о равной вирусологической и иммунологической эффективности и сопоставимой безопасности режимов АРТ, включавших ИИ (RAL или DTG), у больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших лечения

Сравнение эффективности и безопасности схем, включавших ИИ или ИП, было проведено в исследовании ACTG A5257 и FLAMINGO [5, 6, 9].

В исследовании ACTG A5257 1 809 больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, были рандомизированы (1:1:1) в 3 группы. Первую группу составили пациенты, получавшие RAL, вторую – дарунавир, усиленный ритонавиром (DRV/r), третью – атазанавир, усиленный ритонавиром (ATV/r). Пациенты всех групп также получали 2 препарата из группы НИОТ (TDF/FTC) [6].

Оценка вирусологической эффективности через 96 и 144 недели исследования показала сопоставимые результаты во всех 3 группах больных. При использовании ИТТ-анализа (без учета изменения схемы АРТ из-за развития НЯ) доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (<50 копий/мл) составила у больных 1 группы – 94 и 94%; 2-й – 89 и 90%; 3-й – 88 и 90% соответственно. Применение анализа ИТТ (Snapshot, изменение схемы

АРТ приравнивали к неудаче терапии) показало большую вирусологическую эффективность схемы, содержащей RAL. Через 96 и 144 недели доля больных с уровнем РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл у пациентов 1-й группы составила 80 и 76%; 2-й – 73 и 71%, 3-й 63 и 62% соответственно [6].

Иммунологическая эффективность всех трех схем АРТ существенно не различалась. Прирост среднего количества CD4+лимфоцитов через 144 недели лечения по сравнению с исходным количеством составил 288 клеток/мкл (RAL), 256 клеток/мкл (DRV/r) и 284 клетки/мкл (ATV/r).

Неудача применения данных схем АРТ, обусловленная развитием НЯ, имела место у 1% больных, получавших RAL, 5% – DRV/r и 14% – ATV/r. Лишь у 8 пациентов, получавших RAL, отметили развитие НЯ, приведших к отмене препарата. Среди больных, получавших DRV/r, препарат отменили 25 пациентам (14 из-за НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта), а получавших ATV/r – 95 пациентам (47 – желтушное окрашивание кожи/слизистых и/или гипербилирубинемия; 25 – НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта). Использование в схемах АРТ препарата RAL сопровождалось достоверно меньшим влиянием на уровни холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов по сравнению со схемами, включавшими ИП ($p < 0,001$). Также результаты проведенного исследования показали, что при терапии RAL отмечено менее существенное снижение плотности костной ткани в области бедра ($p = 0,005$) и позвоночника ($p < 0,001$) [6].

В исследовании FLAMINGO было проведено изучение эффективности и безопасности DTG в сравнении с DRV/r (800/100 мг 1 раз в день) в сочетании с базовой терапией фиксированными комбинациями двух НИОТ (две трети больных получали TDF/FTC, а треть – ABC/3TC) в течение 96 недель у 484 взрослых, больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ [5, 9].

Через 96 недель исследования 80% пациентов, получавших DTG, и 68% пациентов, получавших DRV/r, имели уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл (скорректированная разница 12,4%, 95% ДИ 4,7–20,2, $p = 0,002$), что свидетельствовало о большей вирусологической эффективности DTG. Подтвержденная вирусологическая неудача терапии была отмечена у двух (1%) пациентов, получавших DTG, и у трех (1%) пациентов, получавших DRV/r. Ни у одного из пациентов не выявлено мутаций резистентности, возникших в ходе лечения. Прирост медианы количества

CD4+лимфоцитов через 2 года лечения по сравнению с исходными значениями составил 260 клеток/мкл (DTG) и 250 клеток/мкл (DRV/r) [5, 9].

В течение 96 недель терапии участие в исследовании из-за развития НЯ прекратили 7 больных в группе DTG (3%) и 15 (6%) – в группе DRV/r, что в определенной степени оказало влияние на частоту вирусологического ответа на лечение. Среди НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата, наиболее часто регистрировали диарею – у 10% пациентов, получавших DTG, и у 24% – DRV/r, тошноту – у 13 и 14%, головную боль – у 7 и 5% соответственно. У пациентов, получавших DTG, регистрировали повышение средних значений содержания холестерина на 0,2 ммоль/л, а у больных, получавших DRV/r, –

на 0,7 ммоль/л, в результате чего индекс атерогенности (отношение холестерина и липопротеидов высокой плотности) повысился на 0,07 и 0,31 соответственно. Кроме того, у больных из группы DTG повышение до 2-й степени токсичности или выше уровня липопротеинов низкой плотности имело место только в 7% случаев, тогда как у больных из группы DRV/r – в 22%, ($p = 0,0001$) [5, 9].

Результаты сравнительных исследований схем АРТ, включавших ИИ или ИП, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения, убедительно показали сопоставимую вирусологическую и иммунологическую эффективность обоих терапевтических режимов в течение 96–144 недель лечения. В то же время применение ИИ в сочетании с 2НИОТ было более безопасно, чем схема АРТ, состоящая из 2НИОТ и ИП.

Целью исследования SPRING 2 было изучение безопасности и эффективности DTG в дозе 50 мг один раз в день в сравнении с RAL в дозе 400 мг два раза в день в сочетании с базовой терапией фиксированными комбинациями двух НИОТ у взрослых больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших АРТ [5,10].

822 пациента с ВИЧ-инфекцией были рандомизированы (1:1) на 2 группы – 2НИОТ + DTG и 2НИОТ + RAL и стратифицированы по исходному уровню РНК ВИЧ-1 (больше или меньше 100 000 копий/мл; у 28% РНК ВИЧ-1 было более 100000 копий/мл) и по комбинации 2 НИОТ (TDF/FTC – 59–60%; ABC/3TC – 41–40%).

На основании результатов исследования режим АРТ, включавший 2 НИОТ (ABC/3TC) и ИИ (RAL), был рекомендован в качестве схемы выбора у взрослых пациентов с ВИЧ/ТБ, получавших ПТТ с рифабутином

Через 96 недель лечения 332 (81%) из 411 пациентов в группе DTG и 314 (76%) из 411 пациентов в группе RAL имели РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл (скорректированная разница 4,5%, 95% ДИ -1,1–10,0), что свидетельствовало о сопоставимой эффективности обоих препаратов. При исходно низком уровне РНК ВИЧ-1 (менее 100 000 копий/мл) через 96 недель лечения доля больных с содержанием вирусной нагрузки менее 50 копий/мл в обеих группах составила 82%, тогда как при исходно высоком уровне РНК ВИЧ-1 (более 100 000 копий/мл) доля больных с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ была равна 78% (группа DTG) и 63% (группа RAL) (скорректированная разница 15,1%, 95% ДИ -3,5–26,8). Различий в эффективности схем лечения в зависимости от используемых препаратов из группы НИОТ (TDF/FTC или ABC/3TC) выявлено не было. Отсутствие вирусологического ответа имело место у 22 больных (5%) группы DTG и 43 (10%) – группы RAL. У пациентов с вирусологической неудачей, получавших DTG, не было выявлено резистентности вируса, связанной с терапией, в то же время среди пациентов с вирусологической неудачей при терапии RAL были обнаружены мутации резистентности, связанные с терапией, у одного больного (6%) к интегразе и у четырех пациентов (21%) – к НИОТ [5, 10].

Медиана прироста количества CD4+-лимфоцитов по сравнению с исходными значениями через 96 недель лечения составила 276 клеток/мкл для DTG и 264 клетки/мкл для RAL.

Частота развития нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима у больных обеих исследуемых групп. Наиболее распространенными НЯ были: тошнота (14% пациентов в группе DTG против 13% в группе RAL), головная боль (12% в каждой группе), назофарингит (11 и 12% соответственно) и диарея (11% в каждой группе). У отдельных пациентов зарегистрированы серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с приемом препаратов (<1% в группе DTG против 1% в группе RAL), и нежелательные явления, приведшие к прекращению терапии (2% в каждой группе). Частота развития изменений лабораторных показателей различной степени тяжести у больных исследуемых групп была сопоставима [5, 10].

Результаты исследования SPRING-2 свидетельствуют о равной вирусологической и иммунологической эффективности и сопоставимой безопасности режимов АРТ, включавших ИИ (RAL или DTG), у больных ВИЧ-1-инфекцией, ранее не получавших лечения.

Особые трудности представляет выбор схемы АРТ у больных сочетанной патологией: ВИЧ-инфекция/туберкулез (ВИЧ/ТБ), ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С (ХГС), поскольку пациенту необходимо принимать большое количество лекарственных средств, между которыми существуют лекарственные взаимодействия [1–3, 11, 12].

В исследование ANRS 12 180 REFLATE TB было включено 153 больных ВИЧ/ТБ, которые были рандомизированы 1:1:1 на 3 группы. Пациенты 1 группы получали стандартную дозу RAL (400 мг х 2 раза/сутки), 2 группы – двойную дозу RAL (800 мг/сутки), 3 группы – EFV в стандартной дозе (600 мг/сутки). Помимо указанных препаратов, все больные получали TDF/FTC и рифампицин в составе схемы противотуберкулезной терапии (ПТТ) [13].

Через 24 недели терапии у больных 2 группы были получены наилучшие результаты эффективности схемы АРВТ: доля больных с РНК ВИЧ < 50 копий/мл составила 78%, прирост количества

CD4+-лимфоцитов – 180 клеток/мкл. У больных 1 и 3 групп – 76%, 152 клетки/мкл и 63%, 161 клетка/мкл соответственно. Неудача терапии (РНК ВИЧ >50 копий/мл через 24 недели АРВТ) была отмечена только у 8% больных, получавших двойную дозу RAL. У пациентов двух других групп – у 24 и 29% соответственно. При развитии неэффективности терапии частота мутаций резистентности у больных 2 группы была наименьшей (1 мутация резистентности к НИОТ и 1 – к ИИ), тогда как у больных 1 группы обнаруживали по 4 мутации резистентности к НИОТ и ИИ, а у пациентов 3 группы – 5 мутаций к НИОТ и 4 – к НИИОТ [13].

Несмотря на увеличение суточной дозы RAL, у больных 2 группы частота развития НЯ практически не различалась у больных всех 3 групп.

Таким образом, использование RAL в двойной дозе было эффективным и безопасным, и было рекомендо-

вано больным ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получающим рифампицин в составе схемы ПТТ.

В последние годы в Российской Федерации было проведено 2 исследования, целью которых была оценка эффективности и безопасности режимов АРТ, включавших 2НИОТ и ИИ (RAL), у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом или ХГС [14, 15].

В исследовании NCT01059422 было включено 28 пациентов с ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом, ранее не получавших АРТ и получавших рифабутин в схеме ПТТ. Через 2 нед. после начала ПТТ всем пациентам была назначена схема АРТ, включающая ABC/3ТС и RAL. У всех пациентов был получен отрицательный результат на наличие аллеля HLA B*5701 [14].

48 недель исследования завершили 15 пациентов (53,6%). 9 пациентов выбыло из-под наблюдения в связи с возвратом к употреблению психоактивных веществ, 4 пациента (14,3%) – из-за развития НЯ, обусловивших прекращение участия пациента в исследовании (в 1 случае у пациента была предположена взаимосвязь между «аллергической реакцией» и RAL, а в 3 случаях причиной прекращения участия пациента в исследовании была смерть больного в связи с прогрессированием туберкулезного процесса).

Через 48 недель терапии доля больных с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл составила 75%, а менее 400 копий/мл – 91,7% (ОТ-анализ, учитывающий пациентов, завершивших исследование). У 2 больных была отмечена вирусологическая неэффективность терапии, вероятно, связанная с нарушениями режима приема препаратов. Прирост количества CD4+-лимфоцитов (по медиане) составил 208,5 клеток/мкл. Кроме того, если до начала терапии у 46,3% больных количество CD4+-лимфоцитов было менее 200 клеток/мкл, то спустя 48 недель АРТ – у 7,1% [14].

На момент окончания исследования (48 нед. лечения) данные рентгенографии органной грудной клетки были получены у 14 из 15 больных (93,3%). У 13 из 14 пациентов (92,9%) была отмечена положительная динамика рентгенологической картины, в т. ч. у 10 из 14 больных (71,4%) регистрировали полное рассасывание инфильтрации легочной ткани. Только у 1 больного (7,2%) была отмечена отрицательная динамика рентгенологической картины [14].

В процессе исследования было зарегистрировано 51 нежелательное явление, из которых 49 (96,08%) были расценены как несвязанные с исследуемой АРВТ. Одно НЯ (1,96%) – аллергическая реакция средней степени тяжести было, вероятно, связано с RAL и привело к изменению схемы АРТ, и одно (1,96%) – бессонница легкой степени тяжести маловероятно было связано с принимаемыми препаратами.

У 2 пациентов регистрировали повышение до 3–4-й степени токсичности уровней активности аминотрансфераз, обусловленное в одном случае развитием токсического гепатита (внутривенное введение наркотика), а в другом – обострением хронического гепатита С, что не привело к отмене проводимого лечения. Не было зарегистри-

стрировано ни одного случая прекращения ПТТ лечения по причине НЯ [14].

На основании результатов исследования режим АРТ, включавший 2 НИОТ (ABC/3TC) и ИИ (RAL), был рекомендован в качестве схемы выбора у взрослых пациентов с ВИЧ/ТБ, получавших ПТТ с рифабутином [3].

Целью следующего исследования (протокол №39320) была оценка эффективности и переносимости режима АРТ на основе ИИ (RAL) у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС в условиях реальной клинической практики [15].

В исследование было включено 85 больных ВИЧ-инфекцией и ХГС, получавших АРТ первой линии (три четверти – 2НИОТ + ИП, четверть – 2НИОТ + ННИОТ). У всех пациентов на момент изменения схемы АРТ уровень РНК ВИЧ был < 500 копий/мл.

У 73% пациентов перевод на терапию препаратом RAL был связан с НЯ, а у 27% обусловлен неполной иммунологической эффективностью (снижение количества CD4+лимфоцитов или их прирост <50 клеток/мкл в течение последних 12 месяцев АРТ). В 63% случаев НЯ были со стороны желудочно-кишечного тракта, в 9,7% – со стороны ЦНС, в 6,5% – со стороны кожных покровов. У единичных больных отмечали развитие липодистрофии и нарушений со стороны костно-мышечной системы. В 12,8% случаев изменение схемы АРТ было связано с выраженными отклонениями лабораторных показателей [15].

24 недели исследования завершил 81 пациент: 2 пациента выбыли сразу после скрининга (потеря связи с пациентом), а 2 больных – вследствие невозможности или отказа следовать требованиям протокола (один после 4 недель, а второй после 12 недель терапии).

Оценка вирусологической эффективности через 24 недели после изменения схемы АРТ у больных, завершивших исследование (ОТ-анализ), показала, что у 95% пациентов уровень вирусной нагрузки сохранялся < 500 копий/мл, а у 90% был <50 копий/мл. Вирусологическая неэффективность лечения (РНК ВИЧ > 500 копий/мл) имела место у 2 больных через 12 нед. лечения и у 4 пациентов – через 24 нед. и была обусловлена неполной приверженностью лечению.

После 24 нед. терапии медиана количества CD4+лимфоцитов возросла на 70 клеток/мкл, и уменьшилась доля больных с числом CD4+лимфоцитов <200 клеток/мкл (с 27,1 до 16,5%).

Уже через 4 недели терапии RAL клинические проявления НЯ, обусловившие изменение схемы АРТ, были полностью купированы. В дальнейшем в процессе исследования ни у одного из пациентов схема АРТ не была изменена или отменена из-за НЯ или СНЯ, связанных с лечением [15].

После изменения схемы АРВТ уже через 12 нед. регистрировали существенное снижение средних уровней аланиновой, аспарагиновой аминотрансфераз и глутамилтранспептидазы сыворотки крови, которое сохранялось и спустя 24 нед. исследования. Через 24 нед. после изменения схемы АРВТ при оценке изменений показателей обмена липидов крови было обнаружено достоверное снижение содержания средних значений общего

холестерина (ОХ) крови ($p = 0,0001$), липопротеидов низкой плотности ($p = 0,03$), а уровня триглицеридов – через 12 нед. ($p = 0,001$). При этом было выявлено увеличение среднего содержания липопротеидов высокой плотности ($p = 0,05$) [15].

Таким образом, переключение пациентов с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ХГС) со схемы АРТ, включающей ИП или ННИОТ, на схему, содержащую ИИ ВИЧ (RAL), было вполне безопасным и приводило к уменьшению частоты и степени выраженности НЯ, связанных с предшествующим лечением.

Поскольку у больных ВИЧ-инфекцией и ХГС имеет место более быстрое (по сравнению с моноинфекцией ВГС) прогрессирование фиброза печени, терапия ХГС показана всем больным ВИЧ-инфекцией, у которых обнаруживают репликацию ВГС (РНК ВГС) [1–3, 11, 12].

Сравнение в течение 3–5 лет терапии схем, включавших ИИ или EFV, показало большую вирусологическую и иммунологическую эффективность RAL и DTG. Определенным преимуществом ИИ перед препаратом EFV является существенно более низкая частота развития НЯ со стороны центральной нервной системы

В настоящее время в международных рекомендациях по терапии ХГС преимущество отдано схемам, включающим препараты прямого противовирусного действия (ППД) [1, 2, 11, 12]. На территории РФ зарегистрированы следующие препараты ППД для лечения ХГС:

1. Ингибиторы протеазы NS3/4A – боцепревир, телапревир, симепревир, асунапревир, паритапревир;
2. Ингибиторы полимеразы NS5B – софосбувир (НИОТ), дасабувир (ННИОТ);
3. Ингибиторы комплекса NS5A – даклатасвир, омбитасвир.

Необходимо отметить, что ингибиторы протеазы первой генерации (боцепревир и телапревир) уже практически не используются и исключены из международных рекомендаций [1, 2, 11, 12].

Режимы терапии ХГС, включающие ППД, у больных ВИЧ-инфекцией практически не отличаются от схем, рекомендуемых больным моноинфекцией ВГС. Вместе с тем использование у больных ВИЧ-инфекцией для лечения ХГС препаратов ППД обуславливает выбор схемы АРТ. Применение ИИ (RAL или DTG) или ингибитора рецепторов CCR5 (маравирик) в составе схемы АРТ при терапии ХГС может быть оптимальным выбором, поскольку лекарственные взаимодействия между этими препаратами прямого противовирусного действия на ВГС минимальны [1–3, 11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования по использованию препаратов из группы ИИ (RAL и DTG) в составе схем АРТ у больных ВИЧ-инфекцией только начинающих лечение

(схемы первой линии), убедительно продемонстрировали их эффективность и безопасность. Сравнение в течение 3–5 лет терапии схем, включавших ИИ или EFV, показало большую вирусологическую и иммунологическую эффективность RAL и DTG. Определенным преимуществом ИИ перед препаратом EFV является существенно более низкая частота развития НЯ со стороны центральной нервной системы.

На основании результатов исследований схем АРТ, содержащих ИИ или ИП, у больных ВИЧ-инфекцией было сделано заключение о сопоставимой вирусологической и иммунологической эффективности обоих терапевтических режимов. В то же время применение ИИ в сочетании с 2НИОТ было более безопасно, чем схема АРТ, состоящая из 2НИОТ и ИП.

Препараты из группы ИИ (RAL и, вероятно, DTG) являются препаратами выбора и у особых категорий пациентов с ВИЧ-инфекцией (больные туберкулезом или хроническим гепатитом С) [1–3].

При необходимости применения в схеме ПТТ рифампицина в качестве альтернативных режимов АРТ можно использовать комбинации, включающие ИИ. При этом суточную дозу препаратов следует увеличить в два раза (RAL – 800 мг х 2 р/сут; DTG – 50 мг х 2 р/сут). При назначении в схеме ПТТ рифабутин используют стандартные дозы ИИ [1–3].

У больных ВИЧ-инфекцией и ХГС переключение пациентов с текущего эффективного режима АРТ на прием RAL убедительно показало уменьшение гепатотоксичности схемы АРТ и улучшение показателей липидов крови.

На время проведения лечения ХГС препаратами прямого противовирусного действия (12–24 нед.) больным ВИЧ-инфекцией целесообразно изменить схему АРТ с учетом лекарственных взаимодействий. Использование в схеме АРТ препаратов из группы ИИ (RAL и DTG) является оптимальным выбором. После окончания курса лечения ХГС пациента можно вновь вернуть на исходную схему АРТ без ущерба ее эффективности.



ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) January 28, 2016 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
- Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.0; October, 2015). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>).
- Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г. и соавт. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2015. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2015, 6(Приложение 1), 120 с. / Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G. et al. Acts of follow-up and treatment of patients with HIV-infection. *Epidemiology i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*, 2015, 6(supplement), 120 p.
- Кравченко А.В. Ралтегравир – первый ингибитор интегразы вируса иммунодефицита в составе схем антиретровирусной терапии. *Терапевтический архив*, 2010, 82(11): 27–32. / Kravchenko A.V. Raltegravir is the first HIV integrase inhibitor as part of antiretroviral treatment regimens. *Terapevticheskii arkhiv*, 2010, 82(11): 27–32.
- Кравченко А.В., Максимов С.Л. Новый ингибитор интегразы ВИЧ дolutегравир в схемах антиретровирусной терапии у пациентов, ранее не получавших лечения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*, 2015, 4: 96–102. / Kravchenko A.V., Maksimov S.L. New HIV integrase inhibitor dolutegravir – based antiretroviral therapy in previously untreated patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*, 2015, 4: 96–102.
- Lennox J.L., Landovitz R.J., Ribaldo H.J., Oforokun I., Na L.H., Godfrey C et al. ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*, 2014 Oct 7, 161(7): 461–71. doi: 10.7326/M14-1084.
- Gotuzzo E, Markowitz M, Ratanasuwan W, Smith G, Prada G, Morales-Ramirez JO et al. Sustained Efficacy and Safety of Raltegravir After 5 Years of Combination Antiretroviral Therapy as Initial Treatment of HIV-1 Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(1): 73–77.
- Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. Publish Ahead of Print. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000790.
- Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavasini M, Henry K et al. on behalf of the FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet*, 2015 HIV, 2: e127–36. Published Online March 10, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00027-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00027-2).
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. on behalf of the extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, 13: 927–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70257-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70257-3).
- American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. (Updated: February 24, 2016. Changes made: March 24, 2016).
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Available at: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>. (accessed on August 19, 2015).
- Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V. A randomized multicenter open-label trial to estimate the efficacy and safety of two doses of raltegravir (RAL) to efavirenz (EFV) for the treatment of HIV-TB co-infected patients: results of the ANRS 12 180 Reflate TB trial. Program and abstracts of the XIX International AIDS Conference, July 22–27, 2012, Washington, DC. Abstract THLB01.
- Кравченко А.В., Зимина В.Н., Попова А.А., Деулина М.О., Канестри В.Г., Иванова Э.С., Яковлев А.А., Покровский В.В. Эффективность и безопасность схемы терапии, включающей ралтегравир и комбинированный препарат с фиксированными дозами ламивудина и абакавира, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавших рифабутин. *Терапевтический архив*, 2014, 86(11): 34–41. / Kravchenko A.V., Zimina V.N., Popova A.A., Deulina M.O., Kanestri V.G., Ivanova E.S., Yakovlev A.A., Pokrovsky V.V. The efficacy and safety of a therapy regimen including raltegravir and a fixed dose combination of lamivudine and abacavir in previously rifabutin-treated patients with tuberculosis and HIV infection. *Terapevticheskii arkhiv*, 2014, 86 (11): 34–41.
- Кравченко А.В., Аксенова В.Я., Гуркина Л.А., Жуков В.В., Иванова Э.С., Козырев О.А. и соавт. Ингибитор интегразы ВИЧ ралтегравир в составе схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и гепатитом С. *Инфекционные болезни*, 2015, 13(3): 5–11. / Kravchenko A.V., Aksenova V.Ya., Gurkina L.A., Zhukov V.V., Ivanova E.S., Kozirev O.A., Nagimova F.I., Strebkova E.A., Chernova O.E., Pokrovsky V.V. The HIV integrase inhibitor raltegravir as part of antiretroviral therapy schemes in patients with HIV infection and hepatitis C. *Infektsionnye bolezni*, 2015, 13(3): 5–11.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУБЦИТРАТА ВИСМУТА В ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМАХ

Болезни желудочно-кишечного тракта всегда были и остаются одними из наиболее часто встречающихся заболеваний как среди взрослого населения, так и у детей. Понос или изжога, метеоризм и сопровождающая его флатуленция или отрыжка – вот основные жалобы. В основе всех этих жалоб лежат две основные причины: или это избыточное образование кислоты и (или) ее слишком длительное воздействие в желудке и пищеводе, или нарушение работы кишечника вследствие органических или функциональных нарушений.

Ключевые слова: болезни ЖКТ, *H.pylori*-инфекция, соли висмута, *Улькавис*®.

P.L. SCHERBAKOV, MD, Prof., T.N. KALACHNYUK, PhD in medicine, A.A. ARKHIPOV, PhD in medicine
Scientific Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, FMBA of Russia
BISMUTH SUBCITRATE IN ERADICATION REGIMENS.

Gastrointestinal disorders have always been and remain among the most common diseases both in adults and children. Diarrhea or heartburn, bloating and the accompanying flatulence or belching are the common complaints. All of these are explained by two major causes: either excessive formation of acid and (or) prolonged exposure of the stomach and esophagus to the acid, or intestinal disorders due to organic or functional lesions.

Keywords: gastrointestinal diseases, *H.pylori* infection, bismuth salts, *Ulcavis*.

Врачи с незапамятных времен, когда еще само понятие «врач» смешивалось с терминами «чародей» и «алхимик», пытались не только лечить эти состояния с помощью трав, но и активно использовали результаты достижений тогда еще молодой (первая половина XV в.) науки – геологии, применяя различные ископаемые, в том числе соли тяжелых металлов. Висмут (лат. Bismuthum или bisemutum происходит от нем. weisse Masse, «белая масса») впервые упоминается в письменных источниках раннего Средневековья в 1450 г., а описал его немецкий ученый и исследователь, праотец современного горного дела и металлургии Георг Агрикола в 1456 г. (Georgius Agricola (1494–1555) [1, 2]. Впервые свойства 83-го элемента таблицы Менделеева были изучены и описаны шведским химиком Берцелиусом в 1819 г. [2]. Врачи с давних пор использовали эту белую массу с лечебной целью, применяя с успехом его для лечения диареи как неплотное вяжущее средство.

Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) в слизистой оболочке желудка коренным образом изменило взгляд на этиопатогенез воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта.

Среди средств, обладающих антибактериальным эффектом, одним из первых препаратов, которые начали использоваться для лечения *H.pylori*-инфекции, стал ВТД (висмута трикалия дицитрат, или субцитрат висмута), превращающийся в просвете желудочно-кишечного тракта в коллоидную субстанцию. На вооружении у медиков имелось большое разнообразие солей висмута: субнитрат, субкарбонат, субгалат, тартрат и субсалицилат [4]. Однако активность их была различна. Рядом исследователей

определялась МИК (минимальная ингибирующая концентрация) в отношении *H.pylori* для различных солей висмута и было обнаружено, что МИК висмута трикалия дицитрата является наименьшей [10, 15, 22].

В то же время коллоидный трикалия дицитрат (ВТД) является единственной солью, растворимой в воде. Висмута субцитрат был впервые выведен на рынок Европы в 1971 г., и с этого времени увеличивается опыт его применения.

Оптимум растворимости ВТД в желудочном соке лежит между pH 4 и 7. Соединение дицитрата с гидроокисью висмута способствует образованию молекулярных комплексов различной структуры и размеров, что приводит к переходу водного раствора в коллоидный [23]. Обладая большим количеством свободных радикальных связей, коллоидная форма субцитрата висмута образует на поверхности слизистой оболочки, особенно в местах ее повреждения, прочную биологическую пленку, надежно связываясь со свободными радикалами поврежденного эпителия. Он выступает своеобразным стабилизатором клеточных мембран эпителиоцитов, что позволяет быстро восстановить нормальную архитектуру эпителия. Кроме защитных свойств, трикалия дицитрат висмута, попадая на поверхность слизистой оболочки эпителия, стимулирует локальный синтез простагландинов, в частности простагландина E2 [5, 11, 14]. Через эту пленку уже не могут воздействовать агрессивные среды желудка – соляная кислота, ферменты. В результате чего достаточно быстро происходит репарация поврежденного дефекта слизистой оболочки и заживление язв и эрозий [12, 18]. ВТД, стимулируя секрецию гидрокарбонатов, образует комплексы со слизью, создавая барьер для диффузии соля-

ной кислоты [19, 24], и, кроме того, ингибирует пептическое разрушение эпидермального фактора роста – пептида, вырабатывающегося подчелюстными слюнными железами и стимулирующего рост эпителиальных клеток слизистой оболочки [17].

Антихеликобактерные свойства ВТД обеспечивают за счет снижения адгезии *H.pylori* к клеткам эпителия; ослабления действия ферментов *H.pylori*, таких как уреазы, каталазы, липазы; разрушения бактериальной стенки, образования комплексов-депозитов на бактериальной стенке и в периплазматическом пространстве [6, 9, 16]. Соли висмута нарушают адгезию хеликобактерий, а окруженные тонкой пленкой коллоидного субцитрата стенки бактерий разрушаются. В этом отношении другие соли висмута не могут составить конкуренцию ВТД, т. к. у большинства из них рост антиадгезивной активности начинается после концентрации 500 мкг/мл, в то время как у субцитрата висмута она составляет практически 100% при концентрации в тысячу раз меньше. Коллоидная форма ВТД позволяет ему эффективно пенетрировать в желудочную слизь, поэтому препарат хорошо проникает в глубь желудочных ямок и даже может захватываться эпителиоцитами, что позволяет ему уничтожать бактерии, находящиеся в недостижимости для других антибактериальных средств. При этом обеспечивается высокая безопасность для организма, т. к. концентрация самого висмута в разы меньше, чем при использовании других солей этого металла (нитрат висмута, субгаллат и др.).

При приеме ВТД внутрь менее 1% препарата всасывается в желудке и тонкой кишке и элиминируется с почками, а остальная часть выводится из организма кишечником [7, 20]. Было обнаружено также, что при одновременном применении омепразола с ВТД повышалась абсорбция висмута из последнего, что приводило к повышению его концентрации в сыворотке крови [21]. Нельзя забывать, что, несмотря на многие положительные качества этого препарата, он является солью тяжелого металла.

Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка коренным образом изменило взгляд на этиопатогенез воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта

А эта группа препаратов опасна развитием многих побочных эффектов или осложнений при их передозировке, превышающей норму потребления в 1 000 раз. При приеме ВТД возможными осложнениями могут стать развитие различных диспепсических реакций (тошнота, рвота, снижение аппетита, неприятный (металлический) вкус во рту, метеоризм, запоры). Причинами указанных явлений является повышение в сыворотке крови концентрации висмута. Так, признаки висмутотоксической энцефалопатии (такие как головная боль, головокружение, повышенная возбудимость или сонливость, нарушение сна, депрессия, светобоязнь, шаткость походки) начинают проявлять-

ся при концентрации висмута выше 1500 мкг/л (Buge A. et al., 1981), другие побочные эффекты могут проявляться при повышении концентрации висмута в крови свыше 100 мкг/л (Froome PR et al., 1989), учитывая, что стандартная концентрация препарата во время приема составляет 3–58 мкг/л. Высокая эффективность и широкая доступность препаратов висмута в середине XX в. привели к его чрезмерному употреблению во многих странах Европы, в результате чего в таких странах, как Франция, Италия, отмечались множественные случаи висмутотоксического отравления с развитием энцефалопатии и даже летальными исходами. В результате этого препараты висмута, в т. ч. и трикалия дицитрат, в некоторых странах Европы до сих пор не используются.

Кроме защитных свойств, трикалия дицитрат висмута, попадая на поверхность слизистой оболочки эпителия, стимулирует локальный синтез простагландинов, в частности простагландина E2. Через эту пленку уже не могут воздействовать агрессивные среды желудка – соляная кислота, ферменты

Однако дальнейшее изучение фармакокинетики этого препарата показало, что ВТД замедляет процессы всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), тем самым способствуя повышению их концентрации в желудочном содержимом – месте приложения при лечении хеликобактериоза. В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что ВТД обладает синергизмом с другими антибиотиками в отношении *H.pylori*. Благодаря этому свойству он стал непременным компонентом антихеликобактерной терапии, а его сочетание с двумя антибиотиками и поныне называют «классической тройной терапией» [3]. Кроме того, применение ВТД в качестве базисного препарата является одним из способов преодоления резистентности *H.pylori*. Это положение подтверждается изучением антибактериальной активности *in vitro*-комбинаций различных препаратов с кларитромицином и амоксициллином в отношении штаммов *H.pylori*, чувствительных или резистентных к макролидам. Было показано, что свойства ВТД играли решающую роль в преодолении резистентности штаммов и получении стойкого бактерицидного эффекта указанных комбинаций препаратов.

На фармацевтическом рынке России с успехом используется и применяется несколько видов субцитрата висмута, представленных несколькими фармацевтическими компаниями.

Целью исследования являлось определение активности в составе известных эрадикационных схем, рекомендованных РГА, описанных многими исследователями ранее, нового представителя висмута трикалия дицитрата – Улькавис® (КРКА) [28].

Для оценки эффективности и безопасности применения различных схем тройной терапии, базисным препаратом которых является коллоидный трикалия дицитрат

висмута (Улькавис®), нами было обследовано 88 больных, страдавших хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), ассоциированными с *H.pylori*-инфекцией, в возрасте от 18 до 87 лет (46 мужчин и 42 женщины). Все они имели длительный анамнез заболевания. Большинство больных в анамнезе неоднократно получали курсы антацидов, цитопротекторов или эрадикационную терапию. Все пациенты имели типичную клиническую картину, характерную для воспалительных заболеваний ВОПТ. При эндоскопическом исследовании обнаружилось, что у 18% больных, независимо от пола, имелись эрозии слизистой оболочки различных отделов желудка (преимущественно геморрагические, в своде и антральном отделе), 6,5% определялись активные единичные язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, а у 16 мужчин в возрасте старше 45 лет и 19 женщин в том же возрасте – активные язвы тела или антрального отдела желудка (34,8 и 21,4% соответственно). Исследование носило характер открытого несравнительного клинического наблюдения.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009 и Statistica 10 в среде WINDOWS XP. Рассчитывали средние величины (M), их ошибки (m), стандартное отклонение (SD). Вариационные ряды анализировались на соответствие закону нормального распределения с помощью признака Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий средних величин при нормальном распределении определялась по критерию Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрические критерии (Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица). Оценку взаимосвязей признаков осуществляли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий относительных величин (% и ‰) определяли с помощью углового преобразования Фишера.

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что ВТД обладает синергизмом с другими антибиотиками в отношении *H.pylori*. Благодаря этому свойству он стал неизменным компонентом антихеликобактерной терапии, а его сочетание с двумя антибиотиками и поныне называют «классической тройной терапией»

Для диагностики *H.pylori*-инфекции применялись полимеразная цепная реакция (ПЦР) биопсийного материала из антрального и фундального отделов желудка, ПЦР копрофильтрата, иммуноферментный анализ фекалий (ИФА), гистологическое исследование биоптатов; в качестве экспресс-диагностики использовались быстрый уреазный тест и серологическая диагностика. Положительные результаты ПЦР биопсии были получены у 93%, кала – у 56%, ИФА кала – у 89%, быстрого уреазного теста – у 79%, серологии – у 90% больных. При гистологическом исследовании у 100% пациентов были обнаружены хеликобактерии.

Все больные в течение 14 дней получали эрадикационную терапию. Учитывая, что в анамнезе большинства больных имелся опыт предыдущего неудачного проведения эрадикационной терапии или повторное обсеменение больных при контакте с бактерионосителями, применялась одна схема лечения, которая включала применение ингибиторов протонной помпы: Нольпаза® (КРКА) 20 мг 2 р/сут, Улькавис® 240 мг 2 р/сут в течение 14 дней.

В ходе проведения лечения ни у одного больного не возникало существенных побочных эффектов в виде диспепсических расстройств, нарушений стула, которые вынудили бы прекратить терапию. Все больные на фоне лечения с 3–6-го дня отмечали уплотнение каловых масс и потемнение стула. Однако запоров ни у одного больного не наблюдалось

На этом фоне дробно использовалось применение антибактериальных препаратов – первые семь дней терапии назначался кларитромицин (Фромилид® (КРКА)) 500 мг 2 р/сут, последние семь дней – нифуратель (Макмирор®) 200 мг 2 р/сут. Выбор препарата Фромилид® в качестве кларитромицина определялся его оптимальными, на наш взгляд, характеристиками в соотношении «доказанная эффективность/цена/европейское качество». После окончания эрадикационной терапии у больных с наличием язв в желудке прием Улькависа продлевался еще на одну неделю. Контроль за эрадикацией проводился через 1,5 мес. после окончания курса эрадикации. Эндоскопический контроль проводился через 2 нед. от начала терапии. Выбор Нольпазы в качестве ингибитора протонной помпы в использованной нами эрадикационной терапии определялся тем, что возрастные больные, входящие в группу, страдали, кроме язвенной болезни и гастрита, сопутствующими заболеваниями – сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистой недостаточностью и пр. Пантопразол (Нольпаза®) по сравнению с другими ИПП (ингибиторами протонной помпы) не вступает в конфликт интересов за цитохром P450 с другими лекарственными препаратами.

Причиной продолжения назначения Улькависа больным с язвами желудка явилась неполная репарация язвенных дефектов у 8 первых пациентов с данным диагнозом (0,08%), находившихся под наблюдением. У больных с активными язвами луковицы ДПК репарация язвенных дефектов наступала уже после проведения двухнедельной эрадикационной терапии ($p < 0,05$). После продленной терапии Улькависом ни у одного больного с язвами желудка активных язвенных дефектов обнаружено не было ($p < 0,05$). После проведенной терапии у всех больных была достигнута клиническая ремиссия и отмечалась положительная динамика эндоскопической картины. В ходе проведения лечения ни у одного больного не возникло сколько-нибудь существенных побочных эффектов в виде диспепсических расстройств, нарушений стула, которые вынудили бы прекратить терапию. Все больные



**НЕ ПОЗВОЛЯЙТЕ ГАСТРИТУ
ОГРАНИЧИВАТЬ ВАШУ ЖИЗНЬ**



**Двойной механизм*
защиты от язвы
и гастрита¹**

УЛЬКАВИС®

висмута трикалия дицитрат
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг



* Согласно фармакологическим свойствам действующего вещества в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Улькавис®.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, Факс: (495) 981-10-91, www.krka.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

на фоне лечения с 3–6-го дня отмечали уплотнения каловых масс и потемнение стула. Однако запоров ни у одного пациента не наблюдалось. При первых признаках уплотнения стула больным рекомендовалась коррекция водного баланса (в среднем 30 мл на 1 кг массы тела), после чего стул нормализовался.

После окончания эрадикационной терапии у больных с наличием язв в желудке прием Улькависа продлевался еще на одну неделю. Контроль за эрадикацией проводился через 1,5 мес. после окончания эрадикационной терапии. Эндоскопический контроль проводился через 2 нед. от начала терапии

В ходе выполнения исследования было отмечено улучшение состояния слизистой оболочки и других отделов желудочно-кишечного тракта. Так, у 32 больных (36,4%) имелись явления эзофагита (по данным эндоскопии) до начала исследования, из них у 19 человек в возрасте до 57 лет (59,4%) – у 12 женщин и 7 мужчин – в нижней трети

пищевода определялись линейные эрозии до 1,5 см. Пациенты при этом жаловались на дискомфорт и периодически возникающую изжогу. После проведения эрадикационной терапии при эндоскопическом контроле репарация эрозий наступила у всех больных, а жалобы на диспепсию и изжогу исчезли уже на 4-й день от начала лечения.

Проведенное исследование не только показало высокую эффективность эрадикационной терапии с применением ВТД в качестве основного компонента схемы эрадикации (эрадикация по группе составила 89,6%), но и доказало его безопасность при использовании в терапевтических дозах и непродолжительным курсом. Более того, Маастрихтский консенсус пятого созыва (2015) не только утвердил в настоящее время саму эффективность эрадикационных схем на основе препаратов висмута, но и рекомендовал их использовать в качестве терапии «первой линии». Препарат Улькавис® показал хорошую эффективность в качестве агента эрадикационной терапии и репаранта слизистой оболочки при эрозивных или язвенных поражениях различных отделов желудочно-кишечного тракта – пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.



ЛИТЕРАТУРА

- Агрикола Г. Про гірничу справу в дванадцяти книгах (книги I–VI)/ Переклад і редакція В. Білецького, Г. Гайка. Донецьк: Східний видавничий дім, 2014.
- Дрица М.Е. Свойства элементов. Металлургия, 1985: 292-302, 672.
- Исаков В.А. Коллоидный субцитрат висмута (ВТД): новые данные о механизмах действия и перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Сб. материалов VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. 18.05. 99 г., Уфа. С. 16-20.
- Калинин А.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и пути ее преодоления. Место ВТД в современных схемах эрадикационной терапии. *Терапевтический архив*, 2001, 8: 73-75.
- Beil W, Bierbaum S, Sewing KF. Исследование механизма действия коллоидного субцитрата висмута. Взаимодействие с пепсином. *Pharmacology*, 1993, 7(2): 141-144.
- Beil W, Birkholz C, Wagner S, Sewing KF. Bismuth subcitrate and omeprazole inhibit *Helicobacter pylori* F1-ATPase. *Pharmacology*, 1995, 50(5): 333-337.
- Dresow B, Fischer R, Gabbe EE, Wendel J, Heinrich HC. Bismuth absorption from 205Bi-labelled pharmaceutical bismuth compounds used in the treatment of peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27(4): 333-336.
- Froome PR, Wan AT, Keech AC, McNeil JJ, McLean AJ. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrate bismuthate. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989, 37(5): 533-536.
- Ge Z, Zhang D, Xiao S et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* alone heal duodenal ulcers? *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 53-58.
- Goodwin CS, Blake P, Blincow P. The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. *Antimicrob. Chemother.*, 1986: 309-314.
- Hall DWR, van de Hoven WE. Protective properties of colloidal bismuth subcitrate on the gastric mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1986, 21(Suppl 122): 11-13.
- Holroyde MJ, Yeakle C, Pepple S. Gastric cytoprotection by bismuth subsalicylate. *Gastroenterology*, 1984, 86: 1116A40.
- Iwanczak F, Rajska H, Iwanczak B, Gorecka H. Bismuth concentration in blood and urine of children treated with ventrisol (polfa) preliminary study. *Rocz Akad Med Białymst*, 1995, 40(3): 685-61.
- Konturek SJ, Radeski T, Piastucki I et al. Studies on the gastroprotective and ulcer healing effects of colloidal bismuth subcitrate. *Digestion*, 1987, 37(Suppl 2): 8-15.
- McNulty CAM, Dent J, Wise R. Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter pyloridis* to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob. Chemother.*, 1985: 837-838.
- Roghani HS, Massarrat S, Pahlwanzadeh MR, Dashi M. Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori* and its resistant strains. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 11: 709-712.
- Slomiany BL, Bolski J, Saros Ekl, Slomiany A. Коллоидный висмута субцитрат (ВТД) ингибирует пептическое разрушение эпидермального фактора роста. *Gastroenterology*, 1998, 94(Suppl 5, Pt 2): 431.
- Slomiany BL, Nishikawa H, Bolski J, Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85: 390-393.
- Tasman-Jones C, Maher C, Thomsen L et al. Mucosal defenses and gastroduodenal disease. *Digestion*, 1987, 37(Suppl 2): 1-7.
- Tillman LA, Drake FM, Dixon JS, Wood JR. Review article: safety of bismuth in the treatment of gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996, 10(4): 459-47.
- Treiber G, Walker S, Klotz U. Omeprazole-induced increase in the absorption of bismuth from tripotassium dicitrate bismuthate. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 55(5): 486-491.
- Vogt K, Warrelmann M, Hahn H. Минимальные ингибирующие концентрации солей висмута для *Helicobacter pylori*. *Zbl. Bact.*, 1989, 271(3): 304-310.
- Weiriks J, Hespe W, Jaloty KD, Koekkoek PH, Lavy U. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol). *Scand. J. Gastroenterol.*, 1982, 17(Suppl 80): 11-16.
- Crampton JR, Gibbons LC, Rees WDW. Effects of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1986, 21(Suppl 125): 113-116.
- Roma-Gianinikou E, Shcherbakov P. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*, 2002, 7(Suppl 1): 50-56.
- Nijevich A, Shcherbakov P. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. *J of gastroenterology and hepatology*, 2004, 19: 490-496.
- Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3). *Consilium medicum, Гастроэнтерология*, 2006, 1: 36-41.
- Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.*, 2012, 1: 87-89.

НА ПРИЕМЕ ПАЦИЕНТКА

С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Среди функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) синдром раздраженного кишечника (СРК) по праву сохраняет ведущие позиции. Согласно рекомендациям группы международных экспертов (1999) «Римские критерии II», СРК – это функциональные нарушения кишечника, при которых боли в животе сочетаются с дефекацией или изменениями характера стула, обычно с какими-либо его нарушениями, в сочетании с метеоризмом [1].

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, факторы риска, клинические симптомы, «Римские критерии IV», лечение.

D.I. TRUKHAN, MD, Prof.

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

A PATIENT WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME AT THE DOCTOR'S OFFICE

Among functional diseases of the gastrointestinal tract (GIT) the irritable bowel syndrome (IBS) by the right retains leading positions. According to recommendations of a group of international experts (1999) Roman Criteria II, IBS means functional disturbances of the stomach at which pains in the stomach combine with defecation or changes in the stool nature, usually with some disturbances, in combination with flatulency [1].

Keywords: irritable bowel syndrome, risk factors, clinical symptoms, Roman criteria IV, treatment.

В 2000 г. этой группой экспертов было предложено расширенное определение СРК, однако не меняющее сути предыдущего. СРК – это устойчивая совокупность функциональных кишечных 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.

«Римские критерии III» (2006) ограничили временной критерий СРК: «...рецидивирующая боль и/или дискомфорт, по крайней мере, 3 дня в месяц, связанные с 2 или более симптомами, в течение 12 недель за предшествующий период в 6 месяцев» [2, 3].

Последняя редакция консенсуса «Римские критерии IV» (2016) уточняет временной критерий и диагностические критерии СРК – наличие рецидивирующей абдоминальной боли в среднем как минимум 1 раз в неделю за предшествующие 3 мес., ассоциированной с 2 и более симптомами/факторами: 1) дефекацией, 2) изменением частоты стула, 3) изменением формы стула. При этом симптомы анамнестически должны отмечаться в течение последних 6 месяцев и более, при отсутствии явных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования [4, 5].

Из последней редакции определения СРК исключен термин «дискомфорт» на том основании, что не во всех мировых языках имеется данное слово, и часто неопределенная трактовка понятия «дискомфорт» пациентами приводит к ошибочному диагнозу. Фраза «облегчение после

дефекации» модифицирована и заменена на «связанную с дефекацией» в связи с тем, что у довольно значительной части больных этого облегчения не происходит, а ряд пациентов с СРК отмечают ухудшение после дефекации [5].

Причины и механизмы формирования СРК до настоящего времени окончательно не изучены. В консенсусе отмечается, что одномоментно действуют не один, а несколько причинных факторов, запускающих соответственно несколько патофизиологических механизмов. Среди них сегодня особой актуальностью обладает социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, фенотипическая предрасположенность (возможность формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК), психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики ЖКТ, изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг – кишка»), субклиническое «low-grade»-воспаление, концепция постинфекционного СРК, нарушения кишечного микробиоценоза, диетические факторы [4, 5].

Сложность курации пациентов с СРК заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание причинных факторов и механизмов развития болезни индивидуально. К наиболее значимым факторам риска развития СРК относятся: женский пол (риск в 4 раза выше), возраст (до 30–40 лет), место проживания (мегаполисы), образование (высшее гуманитарное), профессиональная принадлежность (работники умственного труда и работники культуры), социальная среда обитания (неполные семьи, детские дома), низкий уровень социальной поддержки [3, 4].

С целью предупреждения ошибочной диагностики СРК у больных с другими формами патологии кишечника выделена группа симптомов, присутствие которых исключает диагноз СРК (симптомы «тревоги»). Активное выявление этих симптомов позволяло врачу избежать грубых диагностических ошибок [6, 7].

К симптомам «тревоги», исключающим диагноз СРК, относятся:

1. Постоянная боль в животе, не связанная со стулом или усиливающаяся после дефекации.
2. Боли, поносы или другие симптомы нарушают ночной сон.
3. Наличие крови в кале.
4. Немотивированная потеря массы тела.
5. Ночная симптоматика.
6. Первое появление симптомов у лиц старше 50 лет.
7. Онкологические болезни кишечника у ближайших родственников.
8. Повышение температуры тел до 37,4 °С и выше.
9. Увеличение печени, селезенки, щитовидной железы и другие отклонения в общесоматическом статусе.
10. Анемия.
11. Лейкоцитоз.
12. Увеличение СОЭ.
13. Отклонения в биохимических анализах крови.

Таким образом, активное выявление клинических симптомов СРК и отсутствие симптомов «тревоги» дает возможность поставить диагноз без применения сложных инструментальных исследований и назначить соответствующее лечение. «Римскими критериями IV» (2016) определен минимум обследования пациентов с СРК: если болевая симптоматика связана тем или иным образом с изменениями стула, сохраняется в течение 3 мес., и мы наблюдаем симптомы 1 раз в неделю каждую неделю, то можно ограничиться минимальным обследованием, включающим общий анализ крови и кала, С-реактивный белок, фекальный кальпротектин [5].

Рассмотрим клинический пример.

Пациентка А. 34 лет, преподаватель в музыкальной школе, обратилась с жалобами на приступообразные боли вокруг пупка, ослабевающие после дефекации и приема спазмолитиков (Но-шпа), вздутие живота, обильное отхождение газов, жидкий стул (чаще тип 6, реже тип 7 по Бристольской шкале распределения кала по форме) 4–5 раз в сутки, чаще в первой половине дня, с примесью слизи. Вышеуказанные симптомы различной степени выраженности отмечаются в течение 3 последних месяцев 3–4 раза в неделю, преимущественно в течение рабочей недели, ослабевают в выходные дни.

Из анамнеза: считает себя больной в течение года после развода с мужем. Живет одна. По поводу депрессии прошла несколько курсов лечения у психотерапевта. Питается нерегулярно, отдает предпочтение растительной диете.

За медицинской помощью не обращалась. Отмечала небольшое улучшение на фоне приема спазмолитиков (Но-шпа), однако после стрессовых ситуаций на работе симптомы появлялись вновь. Полгода назад были проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия – органической патологии не выявлено. Общий анализ крови и общий анализ мочи во время прохождения диспансеризации месячной давности также без патологии. Последнее ухудшение 2 недели назад связывает с кон-

фликтной ситуацией на работе. По рекомендации фармацевта принимала мебеверин с незначительным эффектом. Пациентка обеспокоена своим состоянием, высказывает опасения, что у нее рак кишечника.

При осмотре: рост 164 см, вес 62 кг, живот при пальпации умеренно вздут и болезненный в параумбиликальной области и нижебоковых отделах живота.

Симптомы «тревоги», исключающие диагноз СРК, у пациентки отсутствуют. Патологических изменений в общих анализах крови, мочи, кала, биохимическом анализе крови, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости не выявлено.

Пациентке выставлен диагноз «Синдром раздраженного кишечника».

Проведение первичного курса лечения с последующей переоценкой диагноза является ключевым моментом диагностики СРК. Целью такого лечения является устранение симптомов заболевания и проверка ех juvantibus правильности постановки диагноза, отсутствия необходимости дальнейшего поиска органической патологии и выполнения дополнительных диагностических процедур. В результате лечения пациент должен убедиться, что его состояние улучшается или хотя бы не ухудшается, что позволяет с большей уверенностью и по согласованию с пациентом принять решение не проводить дальнейшее обследование [6, 8].

«Римские критерии III» (2006) ограничили временной критерий СРК: «...рецидивирующая боль и/или дискомфорт, по крайней мере, 3 дня в месяц, связанные с 2 или более симптомами, в течение 12 недель за предшествующий период в 6 месяцев»

В лечении пациентов, страдающих СРК, большое значение имеют общие мероприятия, включающие в себя образование больных, «снятие напряжения», диетические рекомендации и ведение пищевого дневника.

Образование больного ставит перед собой целью ознакомление пациента в доступной форме с сущностью заболевания и его прогнозом. «Снятие напряжения» предполагает акцентуацию внимания пациента на нормальных показателях проведенных исследований. Пациент должен поверить, что у него отсутствует тяжелое органическое заболевание, угрожающее его жизни.

Диетические рекомендации включают в себя обсуждение индивидуальных привычек питания, выделение продуктов, употребление которых вызывает усиление симптомов заболевания. Ведение «пищевого дневника» необходимо для определения продуктов питания, которые могут вызвать ухудшение состояния у конкретного пациента.

Пациентке рекомендована механически и химически щадящая диета (№ 4-в), исключение из рациона продуктов, вызывающих чрезмерное газообразование, а также продуктов, содержащих кофеин, лактозу, фруктозу, уксус, алкоголь, перец, копчености.

Была рекомендована следующая лекарственная терапия:

- 1) Тримебутин (Необутин®) по 1 таблетке (200 мг) 3 р/сут за 20 мин до еды 3 недели.

Ведущее место в фармакотерапии СРК отводится селективным спазмолитикам в силу наибольшей значимости болевого абдоминального синдрома в клинической картине болезни [9]. Тримебутин – универсальный регулятор моторики ЖКТ, который является полным агонистом всех трех типов периферических опиоидных рецепторов. Механизм действия тримебутина заключается в стимуляции периферических энкефалиновых рецепторов (m, k, d) на протяжении всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Связывание с k-рецепторами приводит к снижению мышечной активности, а связывание с m- и d-рецепторами вызывает ее стимуляцию. При этом препарат не оказывает влияние на другие рецепторы. Тримебутин оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки через рецепторы на миоцитах и в ганглиях энтеральной нервной системы, имитируя действие энкефалинов [10, 11]. Кроме того, тримебутин способствует высвобождению желудочно-кишечных гормонов – мотилина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), гастрина и глюкагона, обладающих прокинетическим потенциалом [19, 12]. Тримебутин (Необутин®) стимулирует эвакуаторную функцию желудка, нормализует моторику кишечника, снижает висцеральную гиперчувствительность [10], способствует купированию ощущения вздутия и дискомфорта, благоприятно действует как при гиперкинетических, так и при гипокинетических формах нарушений моторной деятельности ЖКТ. Действие тримебутина на висцеральные сенсорные афферентные нервы обуславливает его благоприятный эффект при лечении СРК.

Модулирующий эффект тримебутина на моторику кишечника у больных СРК продемонстрирован в российском исследовании О.Н. Минушкина и соавт. [12], в котором через 4 недели терапии препаратом тримебутином в суточной дозе 600 мг у пациентов с СРК с запорами частота стула увеличилась у 94% больных, а у пациентов с СРК с диареей уменьшилась у 75% больных. В рандомизированном исследовании, проведенном в Китае, включавшем пациентов с функциональной диспепсией и СРК с диареей, показана высокая эффективность тримебутина в коррекции диареи [13].

- 2) Ветрогонное средство – пеногаситель симетикон 40 мг по 2 капсулы 3 р/сут после приема пищи и 2 капсулы перед сном в течение 3–4 недель.
- 3) Сульпирид 50 мг 3 раза в день в течение 1 месяца. В низких дозах сульпирид воздействует на пресинаптические D3-рецепторы, являясь также агонистом 5-HT₄-рецепторов. Он влияет на моторику верхних отделов ЖКТ, ослабляет усиление моторики толстой кишки после еды, стимулирует кинетику тонкой и толстой кишки. Благодаря центральному эффекту сульпирид в низких дозах (50–200 мг/сут) обладает активирующим действием: повышает бодрость, улучшает настроение и способствует формированию мотивированного поведения. Кроме того, сульпирид оказывает анксиолитическое (уменьшает тревожность, устраняет

чувство страха, эмоциональную напряженность) и антидепрессивное действие, что было доказано в многочисленных исследованиях.

Добавление в лечение больных СРК сульпирида приводит к более быстрому купированию болевого синдрома и нормализации моторики кишечника, а также более эффективному купированию явлений реактивной и личностной тревожности и симптомов вегетативной дисфункции, являющихся неотъемлемой составляющей патогенеза СРК [14, 15].

- 4) Висмута трикалия дицитрат (препарат Новобисмол®) 1 таблетка (120 мг) 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетка на ночь в течение 3 недель.

Висмута трикалия дицитрат – противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori* (Hp) – в настоящее время одним из базисных препаратов в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического гастрита и гастродуоденита в фазе обострения (в т. ч. ассоциированных с Hp) [16–21].

Висмута трикалия дицитрат также обладает противовоспалительным, обволакивающим и вяжущим действием. В кислой среде желудка осаждаются нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, образуются хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий. Увеличивая синтез простагландина Е, образование слизи и секрецию гидрокарбоната, висмута трикалия дицитрат стимулирует активность цитопротекторных механизмов, повышает устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к воздействию пепсина, соляной кислоты, ферментов и солей желчных кислот. Приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта. Снижает активность пепсина и пепсиногена.

Исторически соли висмута использовались в медицине как сильное вяжущее средство и активно применялись для лечения различного рода диарей [22–24]. Вяжущее действие висмута обуславливает замедление моторики кишечника и способствует наступлению ремиссии СРК с преобладанием диареи.

Сложность курации пациентов с СРК заключается в том, что в каждом конкретном случае сочетание причинных факторов и механизмов развития болезни индивидуально

Висмута трикалия дицитрат обладает прямым бактерицидным действием не только по отношению к Hp, но и в отношении кишечной палочки с гемолитической активностью, сальмонелл, шигелл, холерного вибриона, кампилобактера, иерсиний, ротавирусов, клостридий, клебсиелл. Это позволяет обоснованно применять висмута трикалия дицитрат для лечения постинфекционной кишечной диспепсии, а также предупреждения и терапии «диареи путешественника» [25–30].

В ряде работ выделен пробиотический эффект висмута трикалия дицитрата, который обусловлен широким спек-

тром антибактериального действия препарата на патогенную кишечную микрофлору с последующим конкурентным замещением нормофлорой, выраженными противовоспалительными и адсорбирующими свойствами [6, 25–27, 31–33].

Эффективность висмута трикалия дицитрата у больных с воспалительными заболеваниями кишечника также была продемонстрирована в ряде клинических исследований [32, 34–36].

Применение Новобисмола привело к положительному клиническому эффекту у всех наблюдаемых пациентов: уменьшилась выраженность болевого синдрома, снизилась частота встречаемости как гастроинтестинальных, так и общих жалоб

Прием висмута трикалия дицитрата по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 недель способствует более быстрому купированию основных симптомов СРК (абдоминальная боль, метеоризм) [31] и достоверному восстановлению физиологической кишечной микрофлоры: примерно на порядок возрастает количество бифидо- и лактобактерий, в 7–8 раз увеличивалось содержание в кишечнике мукозной нормофлоры, при этом эффект висмута трикалия дицитрата сохраняется в течение не менее трех месяцев после завершения терапии [25, 26].

В течение длительного времени в РФ висмута трикалия дицитрат был представлен препаратом Де-нол. В марте 2013 г. в РФ зарегистрирован отечественный бренд – дженерик висмута трикалия дицитрата – препарат Новобисмол® (ЗАО «Фармпроект», СПб.). Субстанция для изготовления препарата Новобисмол® закупается

компанией-производителем у фиксированного изготовителя из Западной Европы. Технологические процессы по изготовлению конечного лекарственного средства производителем – компанией ЗАО «Фармпроект» соответствуют правилам надлежащей производственной практики GMP (Good Manufacturing Practice).

В целом ряде исследований продемонстрирована эффективность и безопасность препарата Новобисмол® по основным показаниям [33, 37–40]. Так, в исследовании, проведенном на кафедре терапии и гастроэнтерологии учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ профессором О.Н. Минушкиным [38, 40], показана высокая клиническая, эндоскопическая и морфологическая эффективность препарата Новобисмол® у больных хроническим аутоиммунным гастритом тела желудка и хроническим антральным гастритом в фазе обострения. Препарат хорошо переносился, был безопасен и рекомендован авторами исследования для клинического применения.

В гастроэнтерологической клинике Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова под руководством профессора Е.И. Ткаченко [33] было проведено исследование эффективности препарата Новобисмол® у пациентов с СРК по смешанному типу при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии. Препарат назначали по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды и 1 таблетку на ночь в течение трех недель. Применение исследуемого препарата привело к положительному клиническому эффекту у всех наблюдаемых пациентов: уменьшилась выраженность болевого синдрома, снизилась частота встречаемости как гастроинтестинальных, так и общих жалоб. На фоне лечения висмута трикалия дицитратом наблюдалась положительная динамика по всем шкалам качества жизни, при этом статисти-

ИСПЫТАН ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ПРИ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

Группа специалистов из Университетского колледжа Лондона (University College London) во главе с Франческо Мунтони (Francesco Muntoni) получила результаты испытаний нового лекарства от спинальной мышечной атрофии, сообщает Medportal.ru. Генетическое заболевание бывает разной тяжести, и дети, страдающие наиболее серьезными формами, не способны даже сидеть и редко доживают до двухлетнего возраста. Малыши, прошедшие курс нового препарата нусинерсен, смогли самостоятельно сидеть и даже ходить с поддержкой. Результаты впечатлили ученых, и клинические испытания лекарства были прекращены досрочно – его эффективность была настолько очевидна, что было неэтично давать плацебо малышам из контрольной группы. Нусинерсен содержит фрагменты ДНК, которые способны связываться с определенными участками РНК. Это позволяет блокировать или изменять продукцию тех или иных белков. Несмотря на то что потенциал таких препаратов, называемых антисмысловыми, довольно высок, пока они не нашли широкого применения в

клинической практике. Это связано с тем, что до последнего времени ученые не могли подобрать способ защиты вводимых ДНК-фрагментов от разрушения. При создании нусинерсена им удалось модифицировать их и создать долгоживущий препарат, который не разрушался сразу после введения и прочно связывался с РНК. Такие лекарства могут замедлить прогрессирование болезни или даже предотвратить ее дебют. Впрочем, несмотря на получение впечатляющих результатов, нельзя сказать, что препарат оказался эффективным на 100%. Кроме того, такие лекарства не лишены недостатков – пациентам необходимы регулярные повторные инъекции, а кроме того, препарат должен вводиться в спинномозговую жидкость. Такая процедура может сопровождаться серьезными осложнениями. Ученые считают, что подобные лекарства могут появиться и для пациентов, страдающих другими заболеваниями, например болезнью Альцгеймера или хореей Хантингтона. Испытания антисмыслового препарата для таких пациентов уже ведутся.



чески значимые различия были обнаружены в динамике показателей шкал общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья. Авторы отметили благоприятную динамику психоэмоционального статуса пациентов, которая проявлялась уменьшением степени выраженности ситуационной тревожности, личностной тревожности и уменьшением проявлений депрессивных состояний.

Через неделю проводимой терапии пациентка отметила существенное уменьшение выраженности основных симптомов: уменьшение интенсивности болевого синдрома, тревожности, частоты дефекаций: стул 2–3 раза в сутки (в основном тип 5, реже тип 6 по Бристольской шкале распределения кала по форме).

Спустя еще 14 дней пациентка отметила исчезновение симптомов, с которыми обратилась за медицинской помощью, частота стула – 1–2 раза в течение суток (4–5-й тип по Бристольской шкале распределения кала по форме).

Приведенный клинический пример подтверждает данные указанных выше исследований и обзоров, свидетельствующих об эффективности висмута трикалия дицитрата в комплексной терапии СРК.

Присутствие на российском фармацевтическом рынке качественного отечественного дженерика висмута трикалия дицитрата – препарата Новобисмол® повышает доступность эффективной и безопасной терапии заболеваний желудка и 12-перстной кишки, а также синдрома раздраженного кишечника.



ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman DA. Presidential Address: Gastrointestinal illness and Biopsychosocial Model. *Psychosom Med*, 1998, 60: 258–267.
2. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc., 3rd edition. 2006. 1048 p.
3. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1466–1479.
4. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1262–79.
5. Brian E. Lacy, Fermin Mearin, Lin Chang et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1393–407.
6. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2013. 144 с.
7. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний кишечника. Чебоксары: Изд-во ЧувГУ, 2013. 154 с.
8. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
9. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*, 2012, 77 (2): 82–90.
10. Булгаков С.А., Белоусова Е.Л. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. *Фарматека*, 2011, 2: 26–31.
11. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии нарушений моторной функции желчевыводящих путей. *Consilium Medicum*, 2008, 08: 52–7.
12. Минущин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. и др. Тримебутин при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium medicum*, 2011, 8: 46–51.
13. Zhong YO, Zhy J, Guo JN et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine malate in treating functional dyspeptic colicisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2007 Nov, 46(11): 899–902.
14. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Кулябина О.В., Курганский С.Д. Комбинированное применение сульпирида и метеоспазмилла при амбулаторном лечении симптомокомплекса «СРК» у гастроэнтерологических больных. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы IV Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции, VII Республиканской терапевтической конференции. Абакан. 2004: 213–4.
15. Викторова И.А., Трухан Д.И., Солдатова Е.Ю. Сравнительный анализ схем комплексной и монотерапии больных с синдромом раздраженного кишечника. *Омский научный вестник*, 2008, 1(65): 97–104.
16. Гастроэнтерология. Национальное руководство под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М., ГЭОТАР-Медиа. 2008. 700 с.
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Препараты висмута – безальтернативный компонент в лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Медицинский альманах*, 2010, 1: 133–134.
18. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии. *РЖГТК*, 2010, 3: 63–67.
19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV. *Florence Consensus Report Gut*, 2012, 61: 646–64.
20. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2012, 11: 104–14.
21. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2014. 160 с.
22. Tack J. Functional diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012 Sep, 41(3): 629–37.
23. Thazhath SS, Haque M, Florin TH. Oral bismuth for chronic intractable diarrheal conditions? *Clin Exp Gastroenterol*, 2013, 6: 19–25.
24. Трухан Д.И., Киселева Д.С., Тарасова Л.В. Диарея: актуальные вопросы дифференциальной диагностики. *Гастроэнтерология*, 2014, 1: 51–4.
25. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника. *Болезни органов пищеварения*, 2006, 2: 78–81.
26. Осипов Г.А., Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Коррекция микрофлоры кишечника пробиотиками у больных антибиотико-ассоциированной диареей. *Справочник поликлинического врача*, 2006, 2: 83–86.
27. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника. *ПМЖ*, 2006, 2. URL: http://rmj.ru/articles_5556.htm.
28. Koo HL, DuPont HL. Current and future developments in travelers' diarrhea therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006 Jun, 4(3): 417–27.
29. DuPont HL. Travellers' diarrhoea: contemporary approaches to therapy and prevention. *Drugs*, 2006, 66(3): 303–14.
30. DuPont HL. Systematic review: prevention of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008 May, 27(9): 741–51.
31. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Прянишникова А.С. и др. Применение висмута трикалия дицитрата (Де-нола) – перспективное направление в патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника с диареей. *Клиническая медицина*, 2008, 10: 47–52.
32. Старостин Б.Д., Старостина Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении неспецифического язвенного колита. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*, 2008, 1: 53–56.
33. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Ситкин С.И. и др. Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника. СПб., 2014. 9 с.
34. Srivastava ED, Swift GL, Wilkinson S et al. Tripotassium dicitrato bismuthate enemas in the treatment of ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1990, 4(6): 577–81.
35. Marshall BJ. The use of bismuth in gastroenterology. The ACG Committee on FDA-Related Matters. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*, 1991, 86(1): 16–25.
36. Pullan RD, Ganesh S, Mani V et al. Comparison of bismuth citrate and 5-aminosalicylic acid enemas in distal ulcerative colitis: a controlled trial. *Gut*, 1993, 34(5): 676–9.
37. Костюченко М.В. Современные подходы к профилактике острых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта на фоне хирургического эндотоксикоза. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 31: 32–6.
38. Минущин О.Н., Топчий Т.Б. Хронический гастрит: новые возможности терапии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2014, 1–2: 15–9.
39. Новые подходы к лечению хронического гастрита. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 50: 8–10.
40. Топчий Т.Б., Минущин О.Н. Аутоиммунный хронический гастрит – нозологическая форма или синдром? *Медицинский совет*, 2015, 13: 38–45.

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА¹, д.м.н., профессор, В.Н. ЗОЛОТУХИНА², к.м.н., Т.Ю. ГРАЧЕВА¹, д.м.н., профессор¹ Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России² Городская клиническая больница №2, г. Кемерово

МЕСТО СТИМУЛИРУЮЩИХ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

В ТЕРАПИИ ЗАПОРОВ

В статье приводятся зарубежные и российские эпидемиологические данные по распространенности запоров, подробно рассматриваются их причины и классификация. Описаны основные нефармакологические принципы, а также группы лекарственных препаратов, которые применяются при данной патологии. Представлен анализ отечественного фармацевтического рынка слабительных средств за последние годы. Стимулирующие слабительные средства чаще других востребованы пациентами. Пикосульфат натрия – один из основных препаратов из группы стимулирующих слабительных. Авторы приводят результаты нескольких исследований по эффективности пикосульфата натрия и обсуждают, почему это средство остается одним из самых употребляемых при запорах.

Ключевые слова: запоры, слабительные средства, пикосульфат натрия.

E.Y. PLOTNIKOVA¹, MD, Prof., V.N. ZOLOTUKHINA², PhD in medicine, T.Y. GRACHEVA¹, MD, Prof.¹ Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia² Municipal Clinical Hospital No.2, Kemerovo

PLACE OF STIMULATING LAXATIVES IN THERAPY OF CONSTIPATIONS

The article provides foreign and Russian epidemiological data on constipation incidence, their reasons and classifications are considered in detail. The section Constipation Therapy describes non-pharmacological principles as well as groups of drugs that are used for this pathology. An analysis of the Russian pharmaceutical market of laxative drugs in the recent years is presented. Stimulating laxatives are used by patients more often. Sodium picosulphate is one of the major drugs from group of stimulating laxatives. Authors cite results of several studies on effectiveness of sodium picosulphate and discuss why this drug is one of the most frequently used for constipations.

Keywords: constipations, laxative drugs, Sodium picosulphate.

Запоры являются серьезной медицинской и социальной проблемой. В развитых странах запорами в той или иной степени страдают от 30 до 50% трудоспособного населения и от 5 до 20% детей [1]. У пожилых запор встречается в 5 раз чаще, чем у лиц молодого возраста [2]. У многих людей это состояние носит хронический характер. Среднее число посещений врача при запорах в Соединенных Штатах с 1958 по 1986 г. составило 2,5 млн пациентов в год, что соответствовало распространенности 1,2%. Наибольшее число этих больных (31%) обратились к семейным врачам и врачам общей практики, а затем в порядке убывания к терапевтам (20%) и педиатрам (15%). И только 4% от всех этих пациентов попали на прием гастроэнтерологов. 85% всех пациентов получили рецепты на слабительные средства, являющиеся наиболее часто назначаемыми препаратами. Среди посетивших врачей на запоры жаловались в два раза больше женщин, чем мужчин ($p < 0,001$). У представителей обоих полов наблюдалось значительное увеличение связанных с возрастом посещений врача: от 1,3% в возрасте 60–64 лет до 4,1% старше 65 лет, при этом с 1958 по 1986 г. количество посещений осталось без изменений. Тем не менее в этот период времени отмечался двукратный рост посещений врача

пациентов в возрасте 0–9 лет, в то время как во всех старших возрастных группах произошло плавное снижение визитов [3].

К сожалению, такой исчерпывающей и точной статистики в России не существует по ряду причин:

- диагноз «запор» не входит в статистические отчеты,
- подавляющая часть страдающих этим заболеванием людей обращаются за лечением в аптеки, так как практически все слабительные средства отпускаются без рецепта,
- врачи-негастроэнтерологи при сборе анамнеза часто не спрашивают пациентов о характере их стула,
- учитывая деликатность проблемы, сами пациенты не всегда рассказывают о ней врачу на приеме [4].

Запоры бывают первичные и вторичные (табл.), острые и хронические и чаще являются симптомом другого заболевания. Единой классификации запоров не существует. Согласно Римским критериям III, у пациента можно диагностировать хронический запор, если его проявления происходят в течение не менее полугода и в последние три месяца у пациента имели место не менее двух из следующих шести симптомов [5]:

- сильное натуживание чаще чем при каждой четвертой дефекации,

- комковатый или твердый стул чаще чем при каждой четвертой дефекации,
- меньше чем три дефекации в неделю,
- ощущение неполного опорожнения кишечника более чем при четверти дефекаций,
- ощущение блокады в аноректальной области не менее чем при четверти дефекаций,
- помощь дефекации манипуляциями пальцами в области заднего прохода.

Дополнительные критерии:

- стул редко бывает без применения слабительных средств,
- недостаточно критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Лекарства, у которых побочным эффектом могут быть запоры [6]:

- Агонисты 5-HT₃-рецепторов (Ондансетрон)
- Антидепрессанты (циталопрам, флуоксетин, имипрамин)
- Опиаты (кодеин, морфин)
- Нестероидные противовоспалительные средства (напроксен, ибупрофен)
- Противосудорожные (карбамазепин, этосуксимид, топирамат)
- Бензодиазепины (сибазон, феназепам)
- Миорелаксанты (баклофен)
- Рентгеноконтрастные средства (соли бария)
- Противоязвенные средства:
 - Ингибиторы протонной помпы
 - H₂-блокаторы

Таблица. Первичные (идиопатические) и вторичные запоры

Первичные запоры	Вторичные запоры
СРК с запорами С нормальным кишечным транзитом С медленным кишечным транзитом [4] Ректальные расстройства дефекации: • Диссинергия тазового дна [5] • Болезнь Гиршпрунга • Анизмус (отсутствие открытия наружного анального сфинктера и расслабления мышц тазового дна) [6] • Парадоксальные сокращения мышц тазового дна • Функциональная ректосигмоидная обструкция • Синдром спастического тазового дна • Синдром опущения промежности	Диетические нарушения Обезвоживание Недостаточная физическая активность Побочный эффект ряда лекарственных препаратов Пожилой возраст Беременность Механическая непроходимость: • Рак толстой кишки • Послеоперационные осложнения Хроническое obstructивное заболевание легких [7] Эндокринные нарушения: • Диабет • Гипотиреоз • Гиперкальциемия • Гиперпаратиреоз • Гипокалиемия • Уремия Неврологические заболевания: • Цереброваскулярные нарушения • Рассеянный склероз • Болезнь Паркинсона Психологические расстройства: • Депрессия • Тревога

- Антихолинергические средства
 - Трициклические антидепрессанты (амитриптилин)
 - Противопаркинсонические препараты (бипериден, бромкриптин)
 - Нейролептики (хлорпромазин, галоперидол, рисперидон, тиоксантины, фенотиазины)
 - Спазмолитики (атропинпроизводные)
 - Антигистаминные

Среднее число посещений врача при запорах в Соединенных Штатах с 1958 по 1986 г. составило 2,5 млн пациентов в год, что соответствовало распространенности 1,2%

- Спазмолитики разных групп (дротаверин, мебеверин, масло мяты перечной)
 - Притивотуберкулезные средства (изониазид)
 - Антибиотики (цефалоспорины)
 - Системные антимикотики (кетоконазол)
 - Липидоснижающие средства (холестирамин, коlestипол)
 - Гестагены (медрогестон, аллилестренол)
 - Антигипертензивные
 - Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, пинаверия бромид)
 - Диуретики (салуретики, торасемид, амилорид)
 - Центрального действия (клофелин, клонидин)
 - Антиаритмические (амиодарон)
 - Бета-адреноблокаторы (атенолол)
 - Антагонисты АПФ (каптоприл, эналаприл)
 - Препараты, содержащие катионы
 - Алюминия (антациды, сукральфат)
 - Кальция (антациды, пищевые добавки)
 - Висмута (субцитрат висмута)
 - Железа (сульфат железа)
 - Лития
 - Цитостатики
 - Алкалоиды барвинка (винкристин)
 - Алкилирующие агенты (циклофосфамид)
 - Препараты для лечения рака предстательной железы (доксазозин, финастретид, оксипутинин)
 - Эндокринные препараты (памидронат и аледроновая кислоты)
 - Симпатомиметики (эфедрин, тербуталин)
 - Ренальный чай (толокнянка, брусника)
 - Слабительные средства при привыкании.
- Клиническая оценка запора включает в себя выявление причин возникновения запоров, особенности питания, прием лекарственных препаратов, длительность запоров, а также симптомы тревоги:
- Недавние изменения кишечного статуса
 - Возраст старше 50 лет
 - Кровь в кале
 - Анемия
 - Потеря веса
 - Семейный рак толстой кишки.

Очень удобно при описании формы стула использовать Бристольскую шкалу оценки кала [7]. Диагностичес-

кие мероприятия должны в себя включать толстокишечную манометрию, рентгенологическую оценку скорости транзита по кишечнику, электромиографию, МРТ-дефектографию, тест на эвакуацию баллона, эндоскопическое исследование. Если присутствуют «симптомы тревоги», обследование проводится более углубленное.

Запоры бывают первичные и вторичные, острые и хронические и чаще являются симптомом другого заболевания

Лечение запоров назначается в зависимости от их причины, при симптоматических или вторичных запорах проводится лечение основного заболевания, а при необходимости добавляются лаксативные средства или хирургическое лечение. Медицинская помощь должна быть направлена на модификацию образа жизни – изменение рациона питания и физические упражнения, рекомендуется включать в рацион потребление большого количества клетчатки и жидкости, уменьшить потребление чая, кофе, алкоголя. Но модификация диеты, гидратация и физическая нагрузка не нашли отражения в доказательных исследованиях и получили уровень доказательности D (мнения экспертов, отдельные наблюдения или национальные отчеты) [8]. Наиболее полезными для предотвращения запоров явилась комбинация совместного увеличения в рационе растительной клетчатки (отрубей), фруктов и овощей – уровень доказательности C1 (данные наблюдательных исследований с последующей статистической обработкой результатов) [4].

При неэффективности вышеописанных мероприятий пациентам предлагаются слабительные средства. Эта группа препаратов очень разнообразна и включает в себя лекарства с разным механизмом действия:

- раздражающие вещества, повышающие функцию преимущественно тонкой кишки (касторовое масло, слабительные смолы);
- раздражающие (стимулирующие) вещества, усиливающие двигательную функцию преимущественно толстой кишки (антрагликозиды – ревень, крушина, листья сенны, сабур (алоэ), фенолфталеин, изафенин, сера, бисакодил, пикосульфат натрия);
- осмотические слабительные – вещества, затрудняющие всасывание на всем протяжении кишечника, а также усиливающие его секреторную функцию (сульфаты магния и натрия, растворимые фосфаты, лактулоза, полиэтиленгликоль, тартраты (кислый виннокислый калий, сеньетова соль), карловарская соль, слабительные минеральные воды, каломель;
- вещества, способствующие размягчению и смазыванию содержимого толстой кишки (вазелиновое масло, жидкий парафин, доктуат натрия);
- клетчатка – вещества, обладающие способностью набухать в кишечнике; увеличиваясь в объеме, они механически раздражают рецепторы кишечной стенки (псиллиум, отруби, агар-агар, морская капуста, манна и т. п.);

- пробиотики;
- новые агенты (тегасерод, прукалоприд, линаклотид).

Сегодня почти невозможно встретить человека, который никогда не сталкивался с такой проблемой, как запор. Однако точно определить количество людей, страдающих этим заболеванием, практически невозможно, потому что многие просто стесняются обращаться к врачам и самостоятельно покупают в аптеках слабительное. В аптеках представлен настолько широкий ассортимент слабительных препаратов, что человек нередко затрудняется в выборе подходящего средства.

Российский рынок слабительных включает лекарственные средства (ЛС) – группа A06 и биологически активные добавки – группа A02A. Эти обе группы содержат 88 непатентованных и 218 коммерческих наименований. С августа 2012 г. по июль 2013 г. в России было продано 49,5 млн упаковок таких средств. Стимулирующие слабительные в рейтинге упаковок заняли 2 место [9]. Российский рынок ЛС (без БАД) включает в себя 44 непатентованных, или 116 коммерческих, наименований. За период с апреля 2014 г. по март 2015 г. стоимостный объем рынка за указанный период составил 5,4 млрд руб (прирост 22,7%), а натуральный 41,4 млн упаковок (прирост 2,6%). На рисунке представлен топ-10 слабительных препаратов в рейтинге брендов по натуральному объему в упаковках, проданных за указанный срок [10].

Рисунок. Топ-10 слабительных препаратов в рейтинге брендов по натуральному объему в упаковках



Как видно из рисунка, долю в 43,5% (1 757 400 упаковок) заняли стимулирующие слабительные (Бисакодил, Сенаде, Слабилен), являясь самой востребованной группой в Российской Федерации.

Стимулирующие слабительные. Антрахиноны естественным образом присутствуют в растениях в виде гликозидов. Эти соединения неактивны в тонкой кишке и, следовательно, не влияют на нее. Фармакологическая активность антрахинонов возникает только в толстой кишке в результате бактериальной активации, наиболее изучены в этой группе чистые сеннозиды [11]. Никакой связи между использованием антрахинонов и раком толстой кишки не было доказано ни в одном из эпидемиологиче-

ских исследований, которые изучали этот вопрос [12]. Не существует также опасности повреждения вегетативной нервной системы при приеме стимулирующих слабительных [13, 14], а неврологические повреждения, скорее всего, являются причиной запоров, а не результатом применения этих препаратов [15]. В настоящее время врачи гораздо реже запрещают пациентам долгосрочное использование стимуляторов, тем более что эта самая востребованная группа слабительных средств у населения. Коричневая окраска слизистой оболочки толстой кишки, которая появляется после использования антрахинона (меланоз), не имеет функциональной значимости [16]. Исследования по гранулированной композиции выявили липофусцин, а не меланин, обуславливающий пигментацию слизистой оболочки толстой кишки, что может определить термин «липифуциноз толстой кишки». Этот процесс считается доброкачественным и обратимым. Исчезновение пигмента обычно происходит в течение года после окончания приема антрахинона [17]. У пациентов с меланозом толстой кишки гораздо лучше видны полипы и опухоли при эндоскопическом исследовании, так они не имеют пигментации [18]. Passmore A.P. и соавт. провели сравнительное исследование по клинической и экономической эффективности лактулозы (15 мл 2 р/сут) и комбинации сенны с клетчаткой (10 мл/сут) при лечении запоров у пожилых пациентов с ограниченной подвижностью. Оба метода лечения были эффективны и хорошо переносились, при этом у пациентов, получавших лактулозу, была необходимость увеличивать дозу. В итоге комбинация сенна-клетчатка была значительно более эффективной, чем лактулоза при более низкой стоимости [19].

Синтетические стимулирующие слабительные (Фенолфталейн, Бисакодил, Пикосульфат натрия и др.) имеют двойной механизм действия [20–23]. Они ингибируют резорбцию жидкости из тонкой и толстой кишки и могут вызывать секреторную диарею в зависимости от дозы, а также имеют заметный прокинетический эффект. Данные препараты действуют через 6–12 ч после приема [24]. Эти агенты могут быть использованы в качестве экстренного средства (например, если у пациента не было стула 2 дня или более) или регулярно при необходимости [26]. Стимулирующие слабительные не нужно принимать ежедневно, в течение недели может быть

Лечение запоров назначается в зависимости от их причины, при симптоматических или вторичных запорах проводится лечение основного заболевания, а при необходимости добавляются лаксативные средства или хирургическое лечение

достаточно одной или двух доз. Хронические передозировки препаратов этой группы вызывают побочные эффекты, но прием в рекомендуемой дозе не вызовет никаких нежелательных проблем, например гипокалиемии, хотя этот побочный эффект часто озвучивается.

Некоторые пациенты говорят, что у них развивается устойчивость к этим препаратам, и, следовательно, они вынуждены искать другие средства, но этот вопрос систематически не изучался.

Медицинская помощь должна быть направлена на модификацию образа жизни – изменение рациона питания и физические упражнения, рекомендуется включать в рацион потребление большого количества клетчатки и жидкости, уменьшить потребление чая, кофе, алкоголя

Достоинство пикосульфата натрия – возможность подбора более точной индивидуальной дозировки, так как он выпускается в каплях. Активная форма препарата, образующаяся путем гидролиза под влиянием кишечных сульфатазпродуцирующих микроорганизмов, непосредственно возбуждает нервные структуры кишечной стенки, в результате ускоряется продвижение кишечного содержимого, уменьшается всасывание электролитов и воды. Слабительный эффект наступает через 6–12 ч после приема. Слабительный эффект пикосульфата натрия у детей менее надежный, так как у них активность бактерий, необходимых для действия препарата, существенно ниже, чем у взрослых, поэтому пикосульфат натрия рекомендован для приема с 4 лет. При приеме внутрь препарат не всасывается из ЖКТ и не подвергается печеночно-кишечной циркуляции. Пикосульфат натрия наиболее эффективен при гипотонических запорах и запорах, связанных с воспалительной патологией желудочно-кишечного тракта, а также у лиц, соблюдающих постельный режим [26].

Шведское ретроспективное исследование показало, что около половины всех пациентов умеренно увеличивали дозу пикосульфата натрия в течение нескольких лет использования, но они не принимали более максимальной рекомендованной дозы. Некоторые пациенты даже смогли снизить дозу [27].

Mueller-Lissner S. и соавт. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по результатам отчетов 45 врачей общей практики в Германии. В исследовании участвовали 468 пациентов с хроническим запором, диагностированным в соответствии с III Римскими диагностическими критериями. После 2-недельного базового периода 367 пациентов были рандомизированы в группы с пикосульфатом натрия или плацебо. Доза титрования была разрешена на протяжении всего лечения – 4 недели. Первичной конечной точкой было среднее число полных спонтанных движений кишечника (СДК) в неделю – дефекация с ощущением полного опорожнения кишечника. Среднее число СДК в неделю увеличилось с $0,9 \pm 0,1$ до $3,4 \pm 0,2$ в группе пикосульфата натрия и с $1,1 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,1$ в группе плацебо ($p < 0,0001$). Процент пациентов, достигших по крайней мере три СДК в неделю, был 51,1% в группе пикосульфата натрия и 18,0% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Почти 50% пациентов из группы пико-

сульфата натрия во время исследования снижали самостоятельную дозу препарата. Лечение хронического запора пикосульфатом натрия привело к улучшению функции кишечника, кишечных симптомов, качества жизни и хорошо переносилось [28].

В настоящее время врачи гораздо реже запрещают пациентам долгосрочное использование стимуляторов, тем более что эта самая востребованная группа слабительных средств у населения

Susanne Kienzle-Horna и соавт. сравнили безопасность и эффективность бисакодила и пикосульфата натрия в лечении хронического запора в течение 4-недельного периода. Пациенты с хроническим запором ($n = 144$) были рандомизированы и разделены на 2 группы. Они получали ежедневно в течение 4 недель: 70 больных – бисакодил по 5–10 мг/сут; 74 больных – пикосульфат натрия по 5–10 мг/сут. Первичным критерием эффективности было количество дефекаций и консистенция стула. Вторичным критерием эффективности было натуживание при дефекации. Оценки безопасности включали неблагоприятный мониторинг событий, переносимости и изменения лабораторных показателей. Оба препарата были одинаково эффективны при лечении хронических запоров, обеспечивая постоянное улучшение симптомов. По сравнению с исходным уровнем было значимым ($p < 0,001$) улучшение частоты дефекаций, консистенции стула, уменьшение натуживания через 14 и 28 дней в обеих группах лечения. На основе глобальной оценки врачей значительное улучшение наблюдалось у 74,6% (бисакодил) и у 79,2% (пикосульфат натрия) пациентов. Прием слабительных не влиял на электролиты сыворотки крови [24].

До 60% пациентов с сахарным диабетом страдают от проблем с желудочно-кишечным трактом, которые возникают вследствие нарушения вегетативной иннервации. Возраст пациентов, длительность заболевания и недостаточный контроль сахарного диабета положительно коррелирует с наличием желудочно-кишечных симптомов. Хронический запор, в дополнение к диарее, дисфункции желчного пузыря и недержанию мочи, все чаще рассматривается как серьезная проблема. Современная диагностика и лечение облегчают систематический контроль симптомов. Лечение запоров у этих пациентов требует долгосрочного потребления слабительных, надлежащего контроля диабета и других сопутствующих общих мер, таких как достаточный прием жидкости, пищевых волокон и физических упражнений. Медленный кишечный транзит, который, как правило, наблюдается у больных сахарным диабетом, лучше всего можно контролировать полиэтиленгликолем, бисакодилем или пикосульфатом натрия [29].

Продолжительность использования натрия пикосульфата, в соответствии с инструкцией, должна быть ограничена из-за его потенциально вредного воздействия на

толстую кишку. Несмотря на это ограничение, многие пациенты предпочитают этот фармацевтический препарат. Шведские авторы ранее уже изучали применение натрия пикосульфата и сделали вывод, что его регулярное использование приводит к умеренной эскалации дозы. Целью другого исследования было проанализировать психологическое и физическое благополучие и клинические особенности пациентов в динамике, принимающих натрия пикосульфат, а также их отличие от субъектов, которые используют другие слабительные средства, и в итоге принять решение, как использовать натрия пикосульфат на основании полученных результатов. Восемьдесят шесть женщин в возрасте 27–65 лет с хроническим запором заполняли опросники «Общее психологическое благополучие (Index PGWB)» и рейтинговую шкалу симптомов желудочно-кишечного тракта (GSRS). Двадцать две испытуемые, не получавшие слабительные препараты, заполняли опросники повторно спустя несколько месяцев. Тридцать пять женщин получали натрия пикосульфат регулярно каждую неделю, а 51 использовали другие слабительные средства. Психологическое благополучие по PGWB было лучше у пациенток, которые принимали натрия пикосульфат регулярно, чем у тех, которые использовали другие слабительные (97 баллов по сравнению с 86 баллами, $p = 0,17$). Эта разница была обусловлена меньшей тревожностью ($p < 0,0001$). В связи с тем, что психологическое благополучие было лучше у пациенток, которые получали натрия пикосульфат, этот препарат может быть использован, когда нет эффекта от традиционных методов лечения [30].

Шведское ретроспективное исследование показало, что около половины всех пациентов умеренно увеличивали дозу пикосульфата натрия в течение нескольких лет использования, но они не принимали более максимальной рекомендованной дозы

В исследовании Wulkow R. и соавт. изучалась кратковременная эффективность и безопасность пикосульфата натрия у пациентов с запорами. Пациенты с хроническим запором в анамнезе, по крайней мере в течение 3 месяцев, были рандомизированы на две группы, которые получали 7 мг пикосульфата натрия или плацебо в течение трех ночей подряд. Пациенты регистрировали частоту и консистенцию стула, натуживание, вздутие живота и боли до и во время лечения. В динамике исследователи контролировали уровень гематокрита, креатинина и электролитов в сыворотке крови. Первичной конечной точкой оценки эффективности было улучшение частоты стула и уменьшение натуживания. Все 57 рандомизированных пациентов (пикосульфат натрия – $n = 29$, плацебо – $n = 28$) завершили исследование. Пикосульфат натрия продемонстрировал ответ на лечение (частота стула и уменьшение натуживания) в 82,8% по сравнению с 50% в группе плацебо ($p = 0,010$), а также уменьшение метеоризма чаще, чем в группе плацебо. Исследователи

не отметили никаких серьезных побочных эффектов: был один пациент с диареей, а другой с болью в животе в обеих группах лечения. Не были зарегистрированы сердечно-сосудистые эффекты и изменения в сыворотке

Большинство запоров связано с увеличением и удлинением толстой кишки (долихоколон, долихосигма) и/или снижением толстокишечного транзита (гипокинезия), поэтому группа стимулирующих слабительных препаратов остается самой эффективной и востребованной пациентами

крови, уровень гематокрита, креатинина или электролитов в обеих группах. Это исследование подтвердило, что пикосульфат натрия является эффективным, хорошо переносимым и безопасным слабительным при лечении запоров [31].

Как уже сообщалось выше, при анализе российского рынка слабительных препаратов пикосульфат натрия

входит в первую десятку самых покупаемых лаксативных средств. Ведущее место в этом рейтинге занимает препарат Слабилен производства АО «Верофарм» (Россия). Очень часто на гастроэнтерологическом приеме при сборе анамнеза пациент сообщает, что страдает запорами, но решает свою проблему с помощью Слабилен. Когда гастроэнтеролог начинает говорить, что постоянный прием этого средства не совсем желателен, в ответ слышит: «Я уже перепробовал(а) много различных препаратов, одни вызывали дискомфорт в животе, при этом не давали нужного эффекта, другие были эффективны, но имели высокую цену, а Слабилен доступен по цене, удобен в приеме, практически не требует увеличения дозы, а иногда даже работает на очень маленькой дозе, поэтому я не готов(а) менять его на другой». Не секрет, что большинство запоров связано с увеличением и удлинением толстой кишки (долихоколон, долихосигма) и/или снижением толстокишечного транзита (гипокинезия), поэтому группа стимулирующих слабительных препаратов остается самой эффективной и востребованной пациентами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Современные подходы к лечению функциональных запоров у детей. *РЖГТК*, 2009, 19(1): 59-65.
2. WGO/OMGE. Запор. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов. <http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html>.
3. Sonnenberg A, Koch TR. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Digestive Diseases and Science*, 1989, 34(4): 606-611.
4. Плотникова Е.Ю. Современные представления о запоре. *Лечащий врач*, 2015, 8: 7-18.
5. Rome III Criteria for Constipation. http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf.
6. ADIL E. BHARUCHA, JOHN H. PEMBERTON, and G. RICHARD LOCKE, III American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation *Gastroenterology*, Jan 2013, 144(1): 218-238.
7. Degen LP, Phillips SF. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut*, 1996, 39: 109-113.; Saad RJ, Rao SSC, Koch KL et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 403-411.
8. McKay SL, Fravel M, Scanlon C. Management of constipation. owa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translation and Dissemination Core, 2009: 51.
9. Аптечные продажи слабительных средств. Московские аптеки (фармацевтическая газета). 2013. <http://mosapteki.ru/material/aptechnye-prodazhi-slabitelnyx-sredstv-1386>
10. Зайчикова М.С. Слабительные препараты. Мониторинг аптечных продаж. 2016. Сайт для специалистов аптек: <http://farmsfera.ru/practice/assortiment-i-tseny/slabitelnye-preparaty/>
11. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long-stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ*, 1993, 307: 769-771.
12. Sonnenberg A, Müller AD. Constipation and cathartics as risk factors of colorectal cancer: a meta-analysis. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl 1): 224-233.
13. Dufour P, Gendre P. Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. *Gut*, 1984, 25: 1358-1363.
14. Kiernan JA, Heinicke EA. Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience*, 1989, 30: 837-842.
15. Leon SH, Krishnamurthy S, Schuffler MD. Subtotal colectomy for severe idiopathic constipation. A follow-up study of 13 patients. *Dig Dis Sci*, 1987, 32: 1249-1254.
16. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Amer J Gastroenterol*, 2005, 100: 232-242.
17. Freeman HJ. «Melanosis» in the small and large intestine. *World J Gastroenterol*, 2008 Jul 21, 14(27): 4296-9.
18. Freeman HJ, Lotan R, Kim YS. Application of lectins for detection of goblet cell glycoconjugate differences in proximal and distal colon of the rat. *Lab Invest*, 1980, 42: 405-412.
19. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ*, 1993 Sep 25, 307(6907): 769-71.
20. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). *Evid Based Child Health*, 2013 Jan, 8(1): 57-109.
21. Louvel D, Delvaux M, Staumont G, et al. Intracolonic injection of glycerol: a model for abdominal pain in irritable bowel syndrome? *Gastroenterology*, 1996, 110: 351-361.
22. Ewe K, Holker B. The effect of a diphenolic laxative (Bisacodyl) on water- and electrolyte transport in the human colon [author's translation]. *Klin Wochenschr*, 1974, 52: 827-833.
23. Manabe N, Cremonini F, Camilleri M et al. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30: 930-936.
24. Kienle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Comparison of bisacodyl and sodium picosulfate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opinion*, 2007, 23: 891-899.
25. Kamm M, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl. *Gastroenterology*, 2010, 138(Suppl 1): S228.
26. Электронная энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1726.htm.
27. Bengtsson M, Ohlsson B. Retrospective study of long-term treatment with sodium picosulfate. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16: 433-434.
28. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 897-903.
29. Rossol S. Constipation in patients with diabetes mellitus. *MMW Fortschr Med*, 2007 Nov 1, 149(44): 39-42.
30. Bengtsson M, Ohlsson B. Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate. *Gastroenterol Nurs*, 2005 Jan-Feb, 28(1): 3-12.
31. Wulkow R, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Kamm MA, Jordan C. Randomised, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficacy and safety of the acute use of sodium picosulphate in patients with chronic constipation. *Int J Clin Pract*, 2007 Jun, 61(6): 944-50.

ДРУГИЕ ГРАНИ

МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании возраст-обусловленных заболеваний в офтальмологии достаточно изучена и доказана. Однако применение именно митохондриального антиоксиданта при данных патологиях изучено недостаточно.

Цель: исследовать эффективность глазных капель Визомитин® при возрастной катаракте и их влияние на параметры гидродинамики глаза.

Материалы и методы. Проведено исследование 2-х групп пациентов (возраст – $63,8 \pm 4,3$ года). Пациенты группы I с возрастной катарактой в начальной стадии получали Визомитин® по 1–2 капли 3 р/сут, группы II – инстилляцией гипромеллозы. **Результаты.** Через 4 мес. лечения достоверные ($p < 0,05$) изменения остроты зрения (ОЗ) составили 0,1 в группе I и 0,05 в группе II. У пациентов, применявших препарат Визомитин®, после 1-го мес. и через 4 мес. применения наблюдалась небольшая тенденция к повышению уровня внутриглазного давления (ВГД). Также у пациентов группы I коэффициент легкости оттока при первичном обследовании составил $0,28 \pm 0,01$ и недостоверно снизился при повторном обследовании через 1 мес. до $0,25 \pm 0,01$. Минутный объем камерной влаги у больных группы I при первичном обследовании составил $1,9 \pm 0,2$, увеличился через 1 мес. до $2,46 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) и оставался на том же уровне в течение последующих 3 мес. **Заключение.** Назначение препарата Визомитин® пациентам с начальной стадией катаракты приводит к положительному терапевтическому эффекту (повышению ОЗ). У пациентов, применявших препарат Визомитин®, значительно изменяются гидродинамические показатели. Через 1 мес. применения увеличивается продукция внутриглазной жидкости (ВГЖ), через 4 мес. – ее отток.

Ключевые слова: возрастная катаракта, электронография, митохондриальный антиоксидант, Визомитин.

I.R. GAZIZOVA, MD,

OTHER FACETS OF MITOCHONDRIAL ANTIOXIDANT IN OPHTHALMOLOGY

The role of oxidative stress in the development and progression of age-related diseases in ophthalmology sufficiently studied and proven. However application mitochondria antioxidant is not enough studied under these pathologies.

Objective: To investigate the clinical efficacy Vizomitin with age-related cataract and its influence on the parameters of hydrodynamics eyes.

Materials and methods. A clinical study of 2 groups of patients (age $63,8 \pm 4,3$ years). One group – with age-related cataract in the initial stage, which was appointed Vizomitin® 1–2 drops 3 times a day. Patients of the second group received instillation hypromellose.

Results. After 4 months of treatment, the difference in the visual acuity in the study group became true and was 0.1 in podgruppe I and 0.05 in the subgroup II ($p < 0.05$ relative to the same sub-groups at the beginning of treatment).

Patients with Vizomitin group after the first month and 4 months after the application was observed a slight tendency to increased intraocular pressure. Also, patients in group I ease the outflow coefficient during the initial survey was $0,28 \pm 0,01$ and decreased during the second examination after 1 month to $0,25 \pm 0,01$ difference was not significant. Minute volume of chamber moisture in group I patients at initial assessment was $1,9 \pm 0,2$ and increased after 1 month to $2,46 \pm 0,2$ ($p < 0.05$) and remained the same over the next 3 months.

Conclusion. Appointment Vizomitin in patients with an initial stage of cataract leads to a positive therapeutic effect (increase in visual acuity). Patients who used Vizomitin significantly change the hydrodynamic performance. After a month of application is increased production of intraocular fluid and increases its outflow in 4 months.

Keywords: mitochondrial antioxidant Vizomitin, senile cataract, elektrotonografiya.

Как известно, спектр действия антиоксидантов весьма разнообразен и обусловлен в основном способностью нейтрализовать негативное действие свободных радикалов. В мире используется свыше трех десятков соединений различных групп. Однако в России доступны лишь некоторые препараты: эмоксипин, мексидол (мексифин), гистохром, полиоксидоний, офтан-катахром, антоциан форте, стрикс. В настоящее время доказана высокая результативность их применения [10, 13].

Влияние антиоксидантов на человека широко обсуждается в научных кругах. Особое место в этой дискуссии занимает препарат Визомитин®, действующим веществом которого является митохондриальный антиоксидант пластохинонилдецилтрифенилфосфония бромид (ПДТФ) (научное название – SkQ1) в концентрации 155 нг/мл [6, 7].

Препарат Визомитин® в короткие сроки уменьшает частоту жалоб и устраняет клинические симптомы синдрома «сухого глаза» (ССГ), способствует стабилизации слезной пленки, эпителизации роговицы [5]. Данный препарат рекомендован к широкому применению для лечения роговично-конъюнктивального ксероза при офтальмопатологии различной этиологии. Однако диапазон лечебного воздействия антиоксидантов достаточно широк, постоянно проводятся новые исследования, которые позволяют определить показания и алгоритм их применения, открывают новые грани профилактики и лечения многих заболеваний глаз, особенно связанных с возрастной патологией.

Возрастная катаракта – самое распространенное заболевание среди пожилого населения, и роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании данного

заболевания достаточно изучена и доказана [12]. Особый интерес в этой связи представляет изучение применения митохондриального антиоксиданта при данной патологии. Клиническое исследование препарата Визомитин®, проведенное у пациентов с начальной стадией возрастной катаракты, продемонстрировало эффективность ПДТФ для улучшения динамики остроты зрения (ОЗ) [14]. По результатам исследования препарат Визомитин® разрешен к применению по данному показанию.

Как известно, глаукома также является возраст-обусловленным заболеванием, и снижение антиоксидантной защиты – одно из важных звеньев патогенеза прогрессирования глаукомы [1]. Доказано, что митохондриальная дисфункция является одним из пусковых механизмов развития апоптоза клеток не только в ганглионарных волокнах сетчатки и зрительного нерва, но и в клетках трабекулярной зоны. В связи с этим особый интерес представляет изучение влияния митохондриального антиоксиданта на функции систем радужно-роговичного угла и цилиарного тела [2–4].

Цель: исследовать эффективность препарата Визомитин® при возрастной катаракте и его влияние на параметры гидродинамики глаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование двух групп пациентов (возраст – $63,8 \pm 4,3$ года). В группу I были включены пациенты с возрастной катарактой в начальной стадии (27 человек – 42 глаза), которым был назначен препарат Визомитин® по 1–2 капле 3 р/сут в каждый глаз в течение 4 мес. Пациентов с незрелой катарактой не включали в исследование, поскольку они предпочитали хирургическое лечение. В группу II были включены пациенты, сопоставимые по возрасту с пациентами группы I, также с диагнозом «возрастная катаракта» (12 человек – 24 глаза), которым были назначены инстилляции гипромеллозы по 1–2 капле 3 р/сут в каждый глаз также в течение 4 мес. У пациентов обеих групп был также сопутствующий диагноз – ССГ. Критериями исключения были пациенты с любой другой офтальмологической патологией. Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование, дополнительно всем проводили электротонотографию (ЭТП). ОЗ оценивали по максимальным значениям с коррекцией. Контрольные исследования проводили через 1 и 4 мес. после назначения лечения. Статистическая обработка проводилась при помощи непараметрических методов исследования для зависимых групп. Коэффициент Стьюдента уровень значимости $p < 0,05$. Данные описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее значение, σ – стандартное отклонение).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичном осмотре пациенты обеих групп предъявляли жалобы на затуманивание зрения, сухость в глазах, слезотечение на улице и чувствительность к внешним факторам. Через 4 мес. после лечения лишь у 1% пациен-

тов сохранялись жалобы на сухость и слезотечение, 14% пациентов по-прежнему жаловались на затуманивание зрения, остальные пациенты отмечали улучшение состояния глазной поверхности и в меньшей степени предъявляли жалобы на затуманивание зрения.

При объективном осмотре передней глазной поверхности были выявлены клинические данные, представленные в *таблице 1*.

Таким образом, применение препарата Визомитин® по сравнению с препаратом, содержащим гипромеллозу, в большей степени нивелирует признаки проявления ССГ у возрастных пациентов с катарактой.

Из-за большого разброса клинических данных (стаж заболевания, ОЗ и офтальмоскопические признаки возрастной катаракты) при обработке данных группы пациентов были разделены подгруппы: группа I – на Ia и Ib, группа II – на IIa и IIb. При этом были учтены исходные значения максимальной скорректированной ОЗ. Соответственно, максимальная ОЗ в подгруппах Ia и IIa до начала наблюдения составляла от 0,85 до 0,6, а в подгруппах Ib и IIb – от 0,55 до 0,3.

В *таблице 2* представлены средние значения максимальной скорректированной ОЗ в разные временные точки после начала применения препарата Визомитин® у пациентов с возрастной катарактой. Через 1 мес. после начала инстилляций ни в одной из групп достоверных различий показателей ОЗ замечено не было, хотя отмечалось некоторое повышение ОЗ по сравнению с исходными значениями, особенно в подгруппе Ia (пациенты с незначительными изменениями в хрусталике и изначально более высокой ОЗ).

Однако после 4 мес. лечения разница в ОЗ в основной группе стала достоверной и составила 0,1 в подгруппе Ia и 0,05 в подгруппе Ib (внутригрупповая достоверность $p < 0,05$). В контрольной группе прослеживалась лишь некоторая недостоверная тенденция к повышению ОЗ. Наши результаты согласуются с проведенными ранее экспериментальными исследованиями, в которых был выявлен терапевтический потенциал SkQ1 – способность снижать выраженность патологических изменений или полностью нормализовать состояние хрусталиков крыс линии OXYS. Выраженность патологических изменений хрусталиков у крыс линии OXYS снизилась вдвое уже

Таблица 1. Объективные клинические данные

Объективные признаки ССГ	До лечения, %		Через 4 мес. после лечения, %	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
LIPCOF I-II	62	55	48	52
«Вялая» гиперемия конъюнктивы	100	100	10	34
Конъюнктивальное отделяемое в виде слизистых «нитей»	24	15	-	1
Участки прокрашивания флуоресцеином	43	47	-	23

Таблица 2. Средние значения максимальной скорректированной остроты зрения у пациентов с возрастной катарактой после лечения препаратом Визомитин®

Показатель	Группы пациентов (n = кол-во глаз)			
	I (n = 42)		II (n = 24)	
	Ia (n = 26)	Ib (n = 16)	Ila (n = 14)	Ilb (n = 10)
До лечения				
Острота зрения (ед.)	0,71 ± 0,04	0,46 ± 0,03	0,62 ± 0,15	0,45 ± 0,03
Через 1 мес. после начала лечения				
Острота зрения (ед.)	0,73 ± 0,03	0,45 ± 0,02	0,61 ± 0,06	0,45 ± 0,02
Через 4 мес. после начала лечения				
Острота зрения (ед.)	0,82 ± 0,03*	0,51 ± 0,02*	0,65 ± 0,04	0,47 ± 0,02

* – внутригрупповая достоверность $p < 0,05$

через 1,5 мес. лечения и сохранялась на фоне терапии на одном уровне в течение 3,5 мес. Восприимчивыми к лечению SkQ1 оказались животные с начальными стадиями заболевания: у них наблюдалось стойкое улучшение состояния хрусталиков. У старых животных с развитой ядерной катарактой лечебный эффект отсутствовал [9, 11].

Таким образом, применение препарата Визомитин® у пациентов с начальной стадией катаракты, особенно с незначительными изменениями в хрусталике, с наиболее высокой ОЗ приводит к положительному терапевтическому эффекту – повышению ОЗ.

Наиболее интересные данные получены при изучении результатов электронографии. Поскольку в этом исследовании разброс значений ОЗ внутри групп не влиял на его результаты, сравнивали группу I и группу II. Результаты представлены в таблице 3.

Данные электронографического исследования позволили оценить гидродинамические показатели в ходе использования глазных капель Визомитин®. У пациентов группы I, применявших препарат Визомитин®, наблюдалась небольшая тенденция к повышению уровня ВГД, в то время как в группе II уровень ВГД был стабилен.

Также у пациентов группы I коэффициент легкости оттока (C) при первичном обследовании составил $0,28 \pm 0,01$ и недостоверно снизился при повторном обследовании через 1 мес. до $0,25 \pm 0,01$. Через 4 мес. коэффициент легкости оттока увеличился даже по сравнению с началом лечения. У пациентов группы II он оставался стабильным весь период исследования.

Минутный объем камерной влаги (F) у больных группы I при первичном обследовании составил $1,9 \pm 0,2$, увеличился через 1 мес. до $2,46 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) и оставался на том же уровне в течение последующих 3 мес. Именно этим фактом объясняется незначительное повышение уровня ВГД у пациентов после 1 мес. применения препарата Визомитин®. У больных группы II данный показатель также не изменялся.

Несмотря на колебания гидродинамических показателей, средняя величина коэффициента Беккера P_0/C в группах за весь период оставалась в пределах нормальных значений, что указывает на отсутствие патологических изменений гидродинамики глаза.

Факт изменения гидродинамических показателей в группе пациентов, применявших препарат Визомитин®, нельзя оставить без комментариев. Это действие препарата, скорее всего, связано с его способностью увеличивать энергетический потенциал клеток, в данном случае – клеток цилиарного тела, увеличивая продукцию ВГЖ, с одной стороны, и ее отток через трабекулярную сеть – с другой. Этот эффект носит отсроченный, но стабильный характер. Возможно, именно усиление гидродинамических характеристик глаза и способствует усиленному питанию хрусталика и снижает прогрессирование возрастной катаракты.

Таким образом, у пациентов, применявших глазные капли Визомитин®, значимо изменяются гидродинамические показатели. У пациентов с катарактой (без начальных изменений гидродинамических показателей) через 1 мес. применения препарата наблюдается увеличение продукции ВГЖ, а ее отток увеличивается через 4 мес. Однако нами не было проведено сравнение этих показателей у пациентов с нарушением гидродинамики.

Наше исследование носит пилотный характер и требует продолжения для более детального изучения данного явления. Необходимо увеличить выборку пациентов и длительность наблюдения. Особый интерес представляет исследование данных параметров у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Таблица 3. Динамика электронографических показателей в ходе применения препарата Визомитин®

Показатели	Группы пациентов (n = кол-во глаз)	
	I (n = 42)	II (n = 24)
До лечения		
P_0	17,4 ± 0,25	17,8 ± 0,21
C	0,28 ± 0,01	0,27 ± 0,01
F	1,9 ± 0,2	1,55 ± 0,2
КБ	62 ± 6,2	65,9 ± 5,7
Через 1 мес. после начала лечения		
P_0	18,8 ± 0,21	17,6 ± 0,26
C	0,25 ± 0,01	0,26 ± 0,01
F	2,46 ± 0,2*	1,61 ± 0,2
КБ	75,2 ± 6,6	67,7 ± 6,1
Через 4 мес. после начала лечения		
P_0	17,8 ± 0,31	17,8 ± 0,21
C	0,32 ± 0,01	0,27 ± 0,01
F	2,38 ± 0,2*	1,57 ± 0,2
КБ	55,6 ± 7,4	66 ± 5,5

* – внутригрупповая достоверность $p < 0,05$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Визомитин® у возрастных пациентов с катарактой в большей степени нивелирует признаки проявления ССГ, чем применение препарата, содержащего только гипромеллозу.

Назначение препарата Визомитин® у пациентов с начальной стадией катаракты, особенно с незначительными изменениями в хрусталике, с наиболее высокой ОЗ, приводит к положительному терапевтическому эффекту – повышению ОЗ.

У пациентов, применявших препарат Визомитин®, изменяются гидродинамические показатели. У пациентов с катарактой (без начальных изменений гидродинамических показателей) через 1 мес. применения препарата наблюдается увеличение продукции ВГЖ, а ее отток увеличивается через 4 мес. Сравнение этих показателей у пациентов с нарушением гидродинамики проведено не было.



ЛИТЕРАТУРА

- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. и др. Оптимальные характеристики верхней границы офтальмотонуса у пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы с точки зрения доказательной медицины. *РМЖ. Клиническая офтальмология*, 2015, 16(3): 111-123.
- Алексеев В.Н., Газизова И.Р., Никитин Д.Н. Структурные изменения митохондрий клеток трабекулярной зоны у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Современная оптометрия*, 2012, 3: 18.
- Газизова И.Р. Митохондриальная патология и глаукома. *Национальный журнал глаукома*, 2012, 4: 58.
- Газизова И.Р. Состояние окислительно-восстановительной системы у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Казанский медицинский журнал*, 2012, 93(3): 488-490.
- Газизова И.Р., Тихомирова И.Ю. Клинические эффекты визомитина на поверхность глаза. *Новости глаукомы*, 2015, 1: 100-101.
- Сенин И.И., Еричев В.П., Скулачев В.П. Митонинженерия в офтальмологии. *Наука в России*, 2011, 182(2): 4-12.
- Яни Е.В., Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Савченко А.Ю., Выгодин В.А., Гудкова Е.Ю., Замятин А.А., Скулачев М.В. Первый опыт использования препарата Визомитин в терапии «сухого глаза». *Практическая медицина. Офтальмология*, 2012, 4(1).
- Mares JA. High-dose antioxidant supplementation and cataract risk. *Nutrition Reviews*, 2004, 62(1): 28-32.
- Rumyantseva YV, Ryabchikova EI, Fursova AZ, Kolosova NG. Ameliorative effects of skq1 eye drops on cataractogenesis in senescence-accelerated OXYS rats. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol*, 2015, 253(2): 237-248.
- Selin JZ, Rautiainen S, Lindblad BE, Morgenstern R, Wolk A. High-dose supplements of vitamins C and E, low-dose multivitamins, and the risk of age-related cataract: a population-based prospective cohort study of men. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(6): 548-555.
- Snytnikova OA, Tsentalovich YP, Stefanova NA, Fursova AZ, Kaptein R, Sagdeev RZ et al. The therapeutic effect of mitochondria-targeted antioxidant skq1 and Cistanche deserticola is associated with increased levels of tryptophan and kynurenine in the rat lens. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2012, 447(1): 300-303.
- Sunkireddy P, Jha SN, Kanwar JR, Yadav SC. Natural antioxidant biomolecules promises future nanomedicine based therapy for cataract. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2013, 112: 554-562.
- Tomlinson A. Epidemiology of dry eye disease. In: Asbell P, Lemp MA, eds. *Dry Eye Disease: The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. New York: Thieme, 2006: 1-15.
- Еричев В.П., Козлова И.В., Рещикова В.С., Алексеев В.Н., Левко М.А., Замятин А.А., Гудкова Е.Ю., Ковалева Н.А., Выгодин В.А., Федоркин О.Н., Остапенко В., Сенин И.И., Савченко А.Ю., Попеко Н.А., Скулачев В.П., Скулачев М.В. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у пациентов с возрастной катарактой. *Национальный журнал глаукома*, 2016: 15(1): 61-69.

капли глазные ВИЗОМИТИН®

Первый в мире зарегистрированный препарат
адресной доставки в митохондрии,
предотвращающий окислительное повреждение клеток глаза.
Эффективное кератопротекторное средство,
достоверно ускоряет заживление роговицы*



Новое показание к применению:
возрастная катаракта

Увеличен срок годности

**Оригинальный российский
лекарственный препарат**

Не имеет аналогов в мире

**Лекарственный препарат адресной доставки:
подавляет окислительный стресс в месте его
возникновения**

* Результаты клинических исследований глазных капель Визомитин® опубликованы в следующих статьях:

Яни и соавт. (2012) Практическая медицина. 4 (59), стр. 134-137
Максимова и соавт. (2014) Медицинский совет. 17, стр. 16-19
Brzheshkiy et al (2015) Advances in Therapy, 32 (12), pp 1263-1279
Petrov et al (2016) Advances in Therapy, 33 (1), pp 96-115

Реклама



www.visomitin.ru
+7 (495) 939-59-45

НИМЕСУЛИД В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ БОЛИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

ПОЧЕМУ НИША ПО-ПРЕЖНЕМУ ЗАНЯТА

В статье изложены данные о возможностях применения нимесулида у пациентов с острой болью, обусловленной поражением опорно-двигательного аппарата. Особенности фармакодинамики, механизмы действия препарата, а также высокий профиль безопасности позволяют рассматривать его в качестве эффективного и быстродействующего средства для купирования острой боли и воспаления.

Ключевые слова: НПВП, нимесулид, боль, воспаление.

M.S. ELISEEV, PhD in medicine, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

NIMESULIDE FOR ACUTE PAIN TREATMENT IN RHEUMATOLOGICAL PRACTICE: WHY THE NICHE IS STILL OCCUPIED

The article tells about the potential of nimesulide in patients with acute pain caused by lesions of the musculoskeletal system. The pharmacodynamic characteristics, mechanisms of action and high safety profile allow to consider Nimesulide to be an effective and fast-acting remedy for acute pain and inflammation.

Keywords: NSAIDs, nimesulide, pain, inflammation.

Острая боль является физиологическим ответом на повреждение ткани, что по своей сути соответствует идее Рене Декарта о рефлекторной деятельности, высказанной без малого четыре столетия назад, хотя механизм передачи болевых импульсов не так несложен, как представлялось ранее.

Сенсорное восприятие острой боли, вызванное повреждающим стимулом, опосредуется активацией чувствительных (афферентных) волокон периферической и центральной нервной системы при действии различных повреждающих факторов на высокопороговые болевые рецепторы (ноцицепторы) при превышении генетического порога возбудимости [1]. Активация сенсорной системы – лишь «начало пути», прямой передачи болевых импульсов к мозгу, как предполагал Декарт, не происходит. Если говорить упрощенно, то импульсы от периферических нервов проходят через ганглии спинного мозга, поднимаются выше к ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, базальным ганглиям, лимбической системе и коре головного мозга, где генерируются аффективные (двигательные и эмоциональные) расстройства и формируется чувство боли.

На окончательное восприятие боли влияет активность антиноцицептивной системы, вернее, баланс между ноцицептивной и антиноцицептивной системами. Повреждение тканей независимо от генеза запускает каскад реакций, результатом которых является синтез в месте повреждения цитокинов, хемокинов, факторов роста, в т. ч. медиаторов, нейротрансмиттеров и пептидов (субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид, брадикинин), производных полиненасыщенных жирных кислот (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, каннабиноиды), способствуя сенситизации периферических ноцицепторов [2]. Этот процесс происходит и в суставах, где повреждение суставных тканей изменяет свойства афферентных ноцицепторов таким же образом [3]. Кроме того, провоспалительные медиаторы еще более усиливают повреждение, вызывают

синовит и остит, что приводит к развитию симптомов острого артрита [4, 5]. При сохранении повреждающего фактора отмечается феномен центральной сенситизации, предопределяющий формирование хронической боли, когда происходит временная и пространственная суммация возбуждения. Это обеспечивает передачу сигнала боли при значительно меньшем количестве нейротрансмиттеров, т. е. при минимальном уровне ноцицептивной стимуляции сохраняется высокий уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога спинного мозга, определяющий наличие боли [1]. Центральная сенситизация клинически проявляется в виде либо аллодинии (боль при воздействии раздражителей, в норме ее не вызывающих), либо гипералгезии (аномально высокая чувствительность к незначительным болевым стимулам).

Очевидно, что оптимальное лечение боли осуществляется путем применения препаратов, которые уменьшали бы одновременно и периферическую сенситизацию на уровне ноцицепторов, и центральную – на уровне спинного мозга. И именно эти свойства позволяют нам столь широко использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) благодаря их способности ингибировать образование и накопление в очаге воспаления простагландинов – активных участников нейрональной сенситизации.

Однако при всей схожести механизмов действия различия между отдельными препаратами существенны. НПВП разнородны по своему химическому строению, физическим свойствам, их селективность в отношении подавления активности изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2 может отличаться в десятки и сотни раз. Периферическая и центральная антиноцицептивная активность зависит от особенностей фармакокинетики конкретного препарата, например, от проникновения через гематоэнцефалический барьер, предопределяя различия в клинической эффективности, прежде всего в скорости наступления анальгезии, что крайне важно при лечении острой боли; а

также различия в переносимости и безопасности [6, 7]. Перечень препаратов, применяемых для лечения острой боли, может быть сокращен за счет тех препаратов, эффект которых наступает недостаточно скоро.

В сравнении с другими пероральными НПВП в этом отношении выгодно выделяется нимесулид (Нимесил), отличающийся наиболее быстрым началом анальгетического действия. Оно наступает уже через 15 мин после приема благодаря гранулированной форме выпуска [8, 9]. Препарат очень быстро всасывается в ЖКТ (через 0,5 ч после приема концентрация в плазме составляет 25–80% от максимальной, а максимальная терапевтическая концентрация в плазме (C_{max}) определяется от 1,2 до 2,8 ч после перорального приема, при этом ее степень не зависит от приема пищи) [10]. Также быстро нарастает концентрация нимесулида и в синовиальной жидкости, предопределяя возможность его эффективного использования у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [11].

По данным М. Bianchi с соавт., динамика снижения интенсивности боли у пациентов с ревматоидным артритом при назначении 50 мг диклофенака, 200 мг целекоксиба и 25 мг рофекоксиба (т. е. как селективных, так и неселективных к ЦОГ-2 НПВП) была схожа, в то время как нимесулид в дозе 100 мг был эффективнее всех указанных препаратов уже через 15 мин после назначения. Помимо этого, он был единственным препаратом, который достоверно уменьшал интенсивность боли до уровня ниже порогового значения болевой толерантности относительно исходного по истечении этого времени. Кроме того, максимальные различия между нимесулидом и другими исследуемыми НПВП определялись спустя 3 ч после приема препаратов [9]. Еще один препарат – напроксен, применяемый для лечения острой боли, при назначении пациентам после артроскопически выполненной менискэктомии уступил нимесулиду при сравнении анальгетического эффекта в первичных конечных точках: через 1 ч после приема нимесулида более 70% пациентов отметили >50% снижение интенсивности боли, в группе напроксена таковых было почти в 1,5 раза меньше, среди получавших плацебо – в 2 раза [12]. Эффект нимесулида превосходил эффект напроксена и при оценке через 6 ч после первого приема препаратов.

Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида (саше и таблетированной) и диклофенака натрия, также принимаемого внутрь, у пациентов с острым приступом подагрического артрита выявило преимущества гранулированной формы нимесулида перед таблетированной и диклофенаком [13]. Данное преимущество нимесулида при купировании острого приступа артрита может иметь решающее значение. Исходя из последних рекомендаций по контролю над подагрой, назначение противовоспалительной терапии у пациентов с острым приступом должно быть максимально ранним, вплоть до наставления пациентам «носить препарат в кармане», ибо в этом случае результат терапии будет достигнут быстрее, а выраженность симптомов боли и воспаления – меньше [14]. Резонно предположить, что прием препаратов с недостаточной скоростью достижения терапевтиче-

ских концентраций в биологических жидкостях и анальгезии именно для таких пациентов может иметь решающее значение. Действительно, возвращаясь к процитированному выше исследованию Ф.М. Кудяевой, Елисеева М.С. с соавт., оказалось, что в конечной точке артрит был купирован у 24 (80%) больных, принимавших нимесулид (Нимесил) в саше, у 36% больных, принимавших таблетированную форму препарата (в обоих случаях – в дозе 100 мг 2 р/сут), и лишь у 13% больных, принимавших диклофенак натрия (75 мг 2 р/сут) [13].

Различия в результатах терапии отдельными НПВП имеются и у пациентов с остеоартритом (ОА). Эквивалентные дозы нимесулида (100 мг), целекоксиба (200 мг) и рофекоксиба (25 мг) были назначены пациентам с гонартрозом в двойном слепом рандомизированном исследовании, где нимесулид превосходил сравниваемые препараты не только в скорости анальгетического эффекта, но и в его выраженности [15]. Причинами превосходства, помимо фармакокинетических свойств, могут быть и особенности механизма действия: целекоксиб не влиял на концентрацию в синовиальной жидкости у пациентов с гонартрозом и синовитом коленного сустава субстанции Р, нейропептида, обладающего мощнейшим провоспалительным потенциалом благодаря потенцированию ангиогенеза, хемоаттрактантному в отношении лейкоцитов, дегрануляции тучных клеток, активации синтеза и высвобождения медиаторов воспаления и т. д. и участвующего в передаче болевых ощущений; в то время как нимесулид, назначение которого в данном исследовании обеспечивало большую анальгезию при более быстрой скорости ее наступления, существенно снижал ее [16]. В пользу нимесулида была и динамика снижения сывороточного уровня интерлейкина-6, еще одного ключевого цитокина в развитии артрита при ОА, в числе прочего увеличивающего чувствительность первичных афферентных ноцицептивных волокон.

В исследовании Т. Pohjolainen с соавт., сравнивавших эффективность нимесулида 100 мг 2 р/сут и ибупрофена 600 мг 3 р/сут при острой боли в спине, последний также был предпочтительнее при сравнении влияния на интенсивность боли и функциональную активность спустя 10 дней терапии, реже вызывал осложнения со стороны ЖКТ [17]. Двойное слепое многоцентровое исследование показало, что нимесулид 200 мг/сут не уступал по эффективности диклофенаку 150 мг/сут при лечении острой боли в плече (острый поддельтовидный бурсит, тендинит бицепса) при лучшей его переносимости, по мнению пациентов [18].

Иными словами, постулат, что эффективность анальгетического эффекта различных НПВП в целом сопоставима, если и следует экстраполировать, то исключительно на «конечную» эффективность, но не на скорость ее достижения.

Другим определяющим выбор конкретного НПВП фактором является безопасность. И хотя перечисление частоты тех или иных побочных эффектов или рисков их возникновения не всегда позволяет судить о реальной безопасности препарата, а данные статистики порой противоречат друг другу, сравнение таких данных при-


менительно к отдельным препаратам остается основным инструментом при выборе наиболее безопасного средства. Например, по данным метаанализа, проведенного J. Castellsague с соавт., риск возникновения серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (язвенная болезнь, перфорация, обструкция, кровотечение) при использовании различных НПВП варьирует многократно (более чем в 10 раз) [19]. Максимальным он оказался для пироксикама, кеторолака и азапропана.

В недавнем исследовании ретроспективной когорты пациентов из некоторых регионов Италии, получавших различные НПВП, проанализировали более 588 тыс. случаев их использования, зарегистрировав при этом 3 031 случай возникновения осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ [20]. Нимесулид оказался в числе первых трех препаратов с наименьшим риском вслед за цефекоксиком и рофекоксиком, в целом же ОР для нимесулида составил 1,53, что было почти в 2 раза меньше, чем при применении других НПВП (ОР = 2,83).

Преувеличенными следует считать и риски тяжелых поражений печени при приеме НПВП. Например, в проведенном в прошлом десятилетии в семи крупных странах Европы мультинациональном исследовании случаев поражения печени, требующих ее трансплантации, было продемонстрировано, что подобные осложнения встречаются в 2 раза чаще при использовании терапевтических доз парацетамола, безрецептурного препарата, чем любого другого НПВП, включая нимесулид [21]. Очень четко на изменение объема продаж отдельных препаратов реагирует статистика подобных осложнений. M. Venegoni и соавт. провели исследование, направленное на изучение результатов ограничения потребления нимесулида в Италии в

период с 2006 по 2009 г. [22]. Оказалось, что число зарегистрированных случаев повреждений печени при более чем двукратном сокращении потребления нимесулида почти не изменилось и коррелировало с общим сокращением применения НПВП за период наблюдения. Риски подобных осложнений были сопоставимы для всех включенных в анализ НПВП, тогда как существенно увеличилось число госпитализаций, связанных с поражением ЖКТ.

Кардиоваскулярный риск при использовании нимесулида схож с таковым для других НПВП, как селективными, так и неселективными в отношении ЦОГ-2, что было продемонстрировано в крупном популяционном исследовании, основанном на анализе причин 33 309 случаев инфаркта миокарда, возникших впервые [23]. Риск госпитализаций, связанных с хронической сердечной недостаточностью, по результатам 10-летнего наблюдения (проанализировано 92 163 случая подобных госпитализаций и прием 27 различных НПВП в нескольких странах Европы) оказался сопоставимым с таковым для других НПВП: для нимесулида он возрастал на 19%, для приема любого НПВП – на 24% [24]. Невысокий кардиоваскулярный риск при применении нимесулида постулируется, исходя из результатов других исследований [25, 26].

Изложенные факты, весьма убедительно демонстрирующие достоинства нимесулида, позволяют сделать вывод о наличии в нашем арсенале оптимального лекарственного средства для лечения острой боли при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, будь то приступ артрита при подагре, ОА, поражение сухожильно-связочного аппарата или боль в нижней части спины, во-первых, благодаря максимально быстрому и выраженному действию, во-вторых, хорошему профилю безопасности. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 441-451.
2. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, 139: 267-284.
3. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 1361-1368.
4. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*, 2005, 365: 965-973.
5. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 2010, 149: 573-581.
6. Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther*, 2005, 107: 139-154.
7. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*, 2012, 32: 1491-1502.
8. Sandrini G, Proietti Cecchini A, Alfonsi E et al. Effectiveness of nimesulide in pain. A neurophysiological study in humans. *Drugs Today*, 2001, 37: 21-29.
9. Bianchi M, Broggin M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl*, 2002, 128: 11-19.
10. Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide. *Clin Pharm*, 1998, 35(4): 247-274.
11. Bianchi M, Ferrario P, Balzarini P et al. Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *J Int Med Res*, 2006, 34: 348-354.
12. Binning A. Nimesulide in the treatment of post-operative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain*, 2007, 23: 565-570.
13. Кудяева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Тер. архив*, 2007, 5: 35-40.
14. Richette P, Doherty P, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*, 2016, 0: 1-14.
15. Bianchi M, Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*, 2003, 63(Suppl 1): 37-46.
16. Bianchi M, Broggin M, Balzarini P et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*, 2007, 61: 1270-1277.
17. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective antiinflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine*, 2000, 25: 1579-1585.
18. Wober W, Rahlfs VW, Büchl N et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. *Int J Clin Pract*, 1998, 52: 169-175.
19. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*, 2012, 35: 1127-1146.
20. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 22: 365-375.
21. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*, 2013, 36: 135-144.
22. Venegoni M, Da Cas R, Menniti-Ippolito F et al. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy. *Ann I-st Super Sanita*, 2010, 46(2): 153-157.
23. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*, 2006, 27(14): 1657-1663.
24. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*, 2016, 28(354): i4857.
25. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitor, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem*, 2008, 15: 278-283.
26. Fanelli A, Romualdi P, Viganò R et al. Non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. *Acta Biomed*, 2013, 84: 1-7.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

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



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

ВНУТРИМАТОЧНЫЕ ГЕМАТОМЫ

КАК ПРИЧИНА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Отношение акушеров-гинекологов к внутриматочным гематомам претерпело серьезную метаморфозу на протяжении последних 15–20 лет. Первые систематизированные обзоры не обнаруживали риска свершившегося кровоизлияния для будущей гестации, если эмбрион/плод «переживал» угрозу отторжения. В то же время значимость экзогенных причин угрожающего выкидыша преувеличивалась в ущерб пониманию эндогенных процессов, приводящих к нарушениям гормонально-иммунного взаимодействия и диалога между матерью и плодом. По мере накопления свидетельств о поздних гестационных осложнениях стала очевидной мнимость благополучия в течении беременности после разрешения внутриматочных гематом. Особую опасность представляют ретрохориальные гематомы, возникшие в I триместре беременности. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что угрожающий выкидыш, сутью которого является отслойка хориона, необходимо лечить, и не с помощью постельного режима и спазмолитиков, а применяя средства, воздействующие на универсальную причину отторжения плодного яйца, – прогестогены.

Ключевые слова: внутриматочная гематома, субхориальная гематома, угрожающий выкидыш, невынашивание беременности, осложнения беременности, дидрогестерон.

I.V. KUZNETSOVA, MD, Prof., First Sechenov Moscow State Medical University
INTRAUTERINE HEMATOMAS AS A REASON OF COMPLICATED PREGNANCY COURSE

The attitude of obstetricians-gynecologists to intrauterine hematoma has undergone a serious metamorphosis over the past 15–20 years. The first systematic surveys did not detect a risk of hemorrhage for a future pregnancy, if the embryo/fetus «survived» the threat of rejection. At the same time, the importance of exogenous causes of threatened miscarriage was exaggerated to the detriment of understanding of the endogenous processes that lead to disturbances of hormonal-immune interaction and dialogue between the mother and the fetus. As far as accumulation of evidence of late gestational complications the hollowness of well-being in pregnancy after intrauterine resolution of hematomas became apparent. Retrochorial hematomas that occurred in the first trimester of pregnancy are of particular importance. Today no one doubts that threatened miscarriage, the essence of which is detachment of the chorion, must be treated not by bed rest and antispasmodics, but by applying means acting on the universal reason of the gestational sac rejection – progestogens.

Keywords: intrauterine hematoma, hematoma shoreline, threatened miscarriage, miscarriage, complications of pregnancy, dydrogesterone.

Внутриматочная гематома – нередкая находка при рутинном ультразвуковом исследовании (УЗИ), особенно в I триместре беременности. В популяции частота внутриматочных гематом варьирует в пределах от 0,5 до 39,5% в зависимости от выборки и гестационного срока [1, 2]. Внутриматочные гематомы подразделяют на 3 типа соответственно их локализации: субхориальные, расположенные между миометрием и пластами хориона, в т.ч. краевые отслойки (81%), ретроплацентарные – между плацентой и миометрием (16%), преплацентарные (субамниотические) – между плацентой и амниотической оболочкой (4%) [3]. Выделяют также массивную субхорионическую гематому (занос Бреуса), практически всегда имеющую неблагоприятный прогноз для беременности [4, 5]. Относительная редкость субамниотических и массивных субхорионических гематом, отсутствие данных о негативных исходах при субамниотических гематомах и, напротив, очевидно плохой исход при заносе Бреуса обуславливают фокусирование внимания исследователей на ретроплацентарных и субхориальных гематомах, и особенно в I триместре беременности, когда вопрос о пролонгировании или прерывании беременности актуален, а медикаментозная поддержка гестации возможна.

Фактически отслойка хориона в I триместре беременности, с наличием или отсутствием наружного кро-

вотечения, становится первым шагом на пути к самопроизвольному выкидышу и совершенно справедливо рассматривается как угрожающий аборт. Причины возникновения отслойки хориона многообразны, условно их можно разделить на факторы, связанные с самим эмбрионом, и состояния, ведущие к нарушению диалога «мать – плод» [6].

Частое выявление хромосомных aberrаций и других серьезных аномалий развития при изучении материала из полости матки при ранних спонтанных выкидышах стало основанием для концепции «невмешательства» при угрозе невынашивания беременности в I триместре. Механизм прерывания беременности в этих ситуациях связан с недостаточной продукцией хорионического гонадотропина (ХГ) первичными ворсинками синцитиотрофобласта с последующим уменьшением синтеза прогестерона желтым телом яичника [7] и, бесспорно, представляет собой реализацию биологической защиты от рождения неполноценного потомства. Следует отметить, однако, что главным прицелом этого защитного механизма является доимплантационная стадия развития. Изучение хромосомного состава бластомеров с помощью геномной гибридизации показало наличие, по крайней мере, единичной хромосомной аномалии в одной или нескольких клетках более чем в 90% образцах [8].

Снижение активности аномального трофобласта приводит к неполноценной инвазии, и беременность прерывается во временных пределах менструального цикла [9]. Небольшая часть аномальных зародышей преодолевает имплантацию и в случаях сохраненной жизнеспособности, например при синдромах Дауна, Шерешевского – Тернера или Клайнфельтера, может развиваться до окончания гестационного срока и благополучного родоразрешения. Тем не менее невысокая частота хромосомных заболеваний в популяции объясняется не редкостью нарушения процесса первого мейотического деления, а действием, хотя и немного запоздалым, механизма биологической защиты: 80% плодов – носителей дефекта погибают до рождения [10]. Таким образом, в большинстве случаев организм самостоятельно справляется с неудачными беременностями. Более того, попытки сохранить нежизнеспособный зародыш никогда не бывают успешными. Поэтому аргументы сторонников «невмешательства» в предотвращении спонтанных выкидышей можно считать обоснованными только в том случае, если мы, во-первых, считаем себя способными сохранить то, от чего организм намеревается избавиться, и, во-вторых, если мы отказываемся признавать существование иных причин выкидыша, кроме ассоциированных с аномалией зародыша.

Роль эндометрия в осуществлении имплантации трудно переоценить. Помимо подготовки к восприятию плодного яйца, децидуализированные стромальные клетки эндометрия выступают в качестве биосенсоров, проверяя бластоцисту на «пригодность» [11]. Однако «пригодность» самого эндометрия к ранней гестации может быть скомпрометирована накопленным ранее грузом иммунных и эндокринных нарушений, хроническим воспалением и другими заболеваниями и состояниями, отражающимися на функции этого органа. И эти отклонения от нормы отнюдь не являются казуистическими.

Причины возникновения отслойки хориона многообразны, условно их можно разделить на факторы, связанные с самим эмбрионом, и состояния, ведущие к нарушению диалога «мать – плод»

Антифосфолипидный синдром – яркое проявление иммунной агрессии матери в отношении беременности – встречается в популяции с частотой около 5%, достигая 27–42% среди пациенток с привычным самопроизвольным выкидышем [12]. Сенсибилизация к фосфолипидам (фосфосерин, фосфохолин) нарушает раннее развитие беременности начиная со стадии имплантации. Аутоиммунная агрессия сопровождается воспалением и нарушением микроциркуляции, тромботическими осложнениями на всех этапах гестации. Повышение тромботических рисков с нежелательными клиническими исходами провоцируется также генетическими тромбофилиями, в ряду которых наиболее значимы дефекты генов факторов свертывания II (ген *F2*) и V (ген *F5*). Ген *F5* кодирует плаз-

матический белок, регулирующий коагуляцию крови и выступающий в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин. В каскаде свертывающей системы крови активация фактора V осуществляется белком тромбином, кодируемым геном *F2*. Активирующие мутации *F2* и *F5*, таким образом, значительно повышают риск тромбообразования. Дополнительным фактором выступает дефицит естественных антикоагулянтов, в частности активированного протеина С [13].

Изучение хромосомного состава бластомеров с помощью геномной гибридизации показало наличие, по крайней мере, единичной хромосомной аномалии в одной или нескольких клетках более чем в 90% образцах

Иммунная агрессия становится причиной выкидыша и при хроническом эндометрите – синдроме, связанном с патологическим воспалительным состоянием эндометрия. При хроническом эндометрите в ткани определяется повышенный уровень цитотоксических клеток, увеличение общего числа Т-лимфоцитов и медиаторный дисбаланс, который выражается в повышении уровней провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (TNF) α , TNF- β , усиление экспрессии маркеров пролиферации клеток Ki-67, активация апоптоза. Одновременное изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов приводит к нарушению их соотношения и еще больше усугубляет аномалии функциональных свойств слизистой оболочки тела матки [14].

Иммунная реактивность материнского организма определяется многими факторами, из которых весьма значимым, если не самым важным, считается прогестерон [15]. При нормальном течении беременности прогестерон, взаимодействуя со специфическими рецепторами в лимфоцитах, инициирует синтез прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора, под действием которого равновесие цитокинов Th1/Th2 смещается в сторону последних, что обеспечивает локальную иммунную толерантность матери к чужеродному по антигенной структуре плоду. Нехватка прогестерона, развивающаяся по причине дефектов трофобласта или лютеиновой/секреторной недостаточности у матери, а также относительный его дефицит, возникающий в условиях избыточной воспалительной и агрессивной иммунной реакции, которую нормальная секреция прогестерона не способна преодолеть, становится главной причиной отслойки хориона, образования гематомы и нередко последующего прерывания беременности.

Длительный период спокойного отношения к внутриматочным гематомам в последние годы сменился настоятельностью в связи с появлением данных о риске развития осложнений беременности, включая гестационную гипертензию, преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, преждевременные роды, маловесность новорожденных и их низкую оценку по шкале Апгар [16, 17]. Закономерным исходом таких

наблюдений стали попытки оценить неблагоприятный прогноз на основе изучения особенностей внутриматочной гематомы и клинической картины угрожающего выкидыша.

Исключая массивную внутриматочную гематому (занос Бреуса), субхориальные и ретроплацентарные гематомы подвергались анализу по соответствию клинических исходов объему кровоизлияния. Но поскольку продукт кровоизлияния не представляет собой правильную геометрическую форму, единого метода подсчета его объема не существует, и в клинических исследованиях используют формулу умножения различных размеров гематомы на те или иные константы [18, 19]. Другой способ предполагает вычисление относительного размера гематомы, соотношенного с размером плодного мешка и выраженного в процентах [20]. Вне зависимости от использованного метода внутриматочные гематомы классифицируются на малые, средние и большие. Сведения о связи самопроизвольного выкидыша с объемом внутриматочной гематомы противоречивы. В некоторых исследованиях установлено существенное и достоверное повышение частоты самопроизвольного выкидыша при объеме гематомы более 32 мл [18] или при площади ее поверхности более 4 см² [21]. В других работах такой корреляции не было обнаружено [19], их авторы считают, что скорее само присутствие гематомы и ее расположение, нежели объем, важны для исходов беременности [19].

Кровоизлияние при краевых отслойках хориона чаще имеет венозное происхождение, а ретроплацентарная гематома обычно связана с истечением крови из спиральных артерий. На этом основании можно предположить, что исход ретроплацентарной гематомы для беременности будет хуже. Однако при субхориальной гематоме хроническая периферическая сепарация может привести к высвобождению гемоглобина и продуктов его деградации в амниотическую полость и стать причиной диффузного хориоамниотического гемосидероза (ДХГ), клинически распознаваемого как хроническая отслойка [22]. Беременность, осложненная ДХГ, тесно связана с преждевременными родами и респираторными осложнениями у новорожденных [23, 24].

Антифосфолипидный синдром – яркое проявление иммунной агрессии матери в отношении беременности – встречается в популяции с частотой около 5%, достигая 27–42% среди пациенток с привычным самопроизвольным выкидышем

Большинство исследований не установило связи прогноза осложнений беременности с расположением гематомы относительно хориона/плаценты [2, 20]. Расположение гематомы относительно стенок матки также оценивалось с позиций прогноза исходов беременности. Результаты исследований были неоднозначны, и главный вывод, который можно сделать на основании их анализа,

состоит в том, что любая внутриматочная гематома, расположенная на передней ли, задней ли стенке матки или в ее дне, несет в себе риск осложнений гестации и перинатальных потерь [2, 20].

Одним из доказанных факторов риска осложнений течения беременности при внутриматочных гематомах является гестационный возраст, в котором произошло кровоизлияние. Согласно проведенным исследованиям, общий риск неблагоприятных исходов, и особенно по спонтанным выкидышам, повышается в 2,4 раза при возникновении гематомы до 9 нед. беременности [19]. При сравнении среднего гестационного возраста, определенного во время первого УЗИ у пациенток с внутриматочными гематомами, была обнаружена существенная разница показателя в группах с благополучными (8,4 нед.) и неблагополучными (7 нед.) исходами беременности [20]. При сравнении исходов беременности у женщин с внутриматочными гематомами, появившимися в I или II–III триместрах беременности, не было получено существенной разницы по риску острой отслойки, однако достоверно более ранний срок родов, более низкий вес новорожденных относительно срока гестации и большая частота респираторных осложнений у новорожденных были отмечены в случаях возникновения субхориальной гематомы и ее персистенции с I триместра беременности [25].

Следует принимать во внимание, что длительность существования гематомы также вносит вклад в ухудшение исходов беременности [2]. В этой связи уместно вспомнить и ДХГ, и возобновляющиеся на протяжении длительного времени незначительные по объему маточные кровотечения без четких признаков визуализации внутриматочной гематомы. Отсутствие контроля таких кровотечений не может считаться хорошей тактикой, поскольку пациентки с подобными жалобами имеют повышенный риск преждевременных родов, рождения маловесных детей и других осложнений гестационного процесса [25].

Наличие или отсутствие наружного кровотечения, по-видимому, не столь важно в определении прогноза гематом, поскольку исходы беременности не зависят от этого фактора [20]. С другой стороны, наличие или отсутствие гематомы при симптомах маточного кровотечения также не определяет прогноз по исходу беременности, который независимо ухудшается в таких ситуациях [21]. Причина отсроченного влияния свершившегося кровоизлияния на течение беременности становится понятной при взгляде на угрожающий выкидыш с позиций патофизиологии воспаления. Любое повреждение маточно-плацентарного комплекса сопровождается воспалительной реакцией, запускает цитокиновый каскад и влечет за собой комплекс вторичных микроциркуляторных нарушений. При длительном течении процесса или повторных прецедентах отслойки воспаление приобретает хронический характер и предрасполагает к развитию гестационных и перинатальных осложнений [26, 27]. Поэтому при расхождениях в оценке прогноза беременности по конкретным характеристикам внутриматочной гематомы все авторы сходятся в

одном: даже успешное спонтанное преодоление патологической ситуации и пролонгирование беременности не является залогом ее благополучного завершения [28, 29]. Следовательно, и наличие наружного кровотечения, и наличие внутриматочной гематомы без каких-либо внешних проявлений, по крайней мере в I триместре беременности, в равной степени могут быть отнесены к понятию «угрожающий самопроизвольный выкидыш» и в равной степени требуют лечения.

Значение прогестерона в сохранении беременности и его известные эффекты, предотвращающие воспалительные реакции, позволяют рассматривать на прогестогены как патогенетическую терапию угрожающего выкидыша. К сожалению, определенные трудности фармакологического характера в использовании этой терапии существуют. Вагинальные формы прогестерона не всегда применимы, особенно в условиях маточного кровотечения, внутримышечное введение требует постоянного участия медицинского персонала, оральный прием прогестерона связан с высокой вариабельностью его концентрации в плазме крови [30] и побочными эффектами в виде тошноты, головной боли, сонливости. Кроме того, до настоящего времени у препаратов прогестерона нет достаточной доказательной базы по снижению частоты спонтанного прерывания беременности при угрожающем выкидыше в I триместре.

Гораздо более убедительными выглядят свидетельства в пользу применения дидрогестерона, имеющего относительно высокую биодоступность (28% по сравнению с 5% у прогестерона) [31] и быстро реализующего свой терапевтический потенциал (C_{\max} достигается через 30 мин – 2,5 ч после орального приема препарата) [32]. На сегодняшний день среди исследований, подтверждающих преимущества его использования, накоплены двойные слепые контролируемые испытания [33], открытые рандомизированные исследования [34–37], открытые нерандомизированные сравнительные исследования [38, 39] и неконтролируемые исследования [40] хорошего качества, а также исследования «случай – контроль». Режимы назначения дидрогестерона в исследованиях несколько различались, но в основном придерживались аннотированного способа применения однократного первого приема 40 мг препарата с последующим переходом на суточную дозу 30 мг, разделенную на 3 приема.

Первый систематизированный анализ результатов применения прогестогенов для лечения угрожающего выкидыша [41] включил 2 исследования применения орального дидрогестерона и 2 исследования применения вагинального прогестерона. Использование орального прогестерона не продемонстрировало снижения частоты самопроизвольных выкидышей (относительный риск (ОР) 0,47, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,17–1,30), в то время как оральный дидрогестерон оказался эффективным (ОР 0,54, 95% ДИ 0,35–0,84). Но данный систематизированный обзор обобщил небольшое число исследований, поэтому его результаты не смогли однозначно определить преимущества использования прогестогенов при угрожающем выкидыше.

Более поздний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, проведенный Сагр в 2012 г., продемонстрировал, что применение дидрогестерона достоверно снижает риск самопроизвольного аборта, – отношение шансов (ОШ) 0,47 при ДИ 0,31–0,7 [42]. При этом побочные реакции в анализированных исследованиях встречались редко [43] и ни разу не становились поводом для отказа от терапии. Отсутствие тератогенного эффекта дидрогестерона также было подтверждено в клинических исследованиях. Единичные случаи пороков развития новорожденного выявлялись как у женщин, получавших дидрогестерон, так и в контрольных группах [32].

При расхождении в оценке прогноза беременности по конкретным характеристикам внутриматочной гематомы все авторы сходятся в одном: даже успешное спонтанное преодоление патологической ситуации и пролонгирование беременности не является залогом ее благополучного завершения

Результаты применения дидрогестерона, полученные в клинических исследованиях, подтверждают целесообразность его использования у женщин с угрожающим самопроизвольным выкидышем, в т. ч. при наличии внутриматочной гематомы. Следует подчеркнуть, что ни в одном из исследований не принимались во внимание критерии, позволяющие прогнозировать высокий риск невынашивания беременности, т. е. единственным основанием для назначения дидрогестерона являлся диагноз «угрожающий выкидыш». Соответственно, среди включенных в исследования женщин оказались пациентки с аномальным кариотипом плода, предшествующим бесплодием, привычным невынашиванием беременности, прошедшие процедуру экстракорпорального оплодотворения и имеющие другие факторы, отягощающие прогноз по осложненному течению беременности [44–46]. Отсутствие полного эффекта от применения дидрогестерона подтверждает лишь тот постулат, что аномальная иммунно-эндокринная реакция является разрешающим фактором прерывания беременности, и восстановление гомеостаза на уровне маточно-плодового взаимодействия не устраняет первичных причин угрожающего выкидыша. Тем не менее иного доказанного способа лечения внутриматочных гематом в I триместре беременности, кроме использования дидрогестерона, на сегодня, по-видимому, не существует.

Позиция невмешательства в течение беременности при диагностировании угрожающего самопроизвольного выкидыша не может быть признана правильной. В ситуациях гибели аномального эмбриона терапия не предотвращает прерывание беременности. Но в тех случаях, когда причиной невынашивания нормального плода становится материнский фактор, развитие событий по пути отторжения беременности нельзя оставлять без лечения. Аргументом в пользу медикаментозной поддержки беременности с помощью прогестогенов при этом служит не

только помощь в преодолении угрозы выкидыша, но и необходимость как можно более быстрого купирования кровоизлияния и сопутствующей ему воспалительной реакции. При отсутствии прогестогенной поддержки риски отсроченных гестационных осложнений повышаются, что может привести к неблагоприятным клиническим исходам для матери и ребенка даже при спонтан-

ном пролонгировании беременности. Напротив, при своевременном назначении прогестогенов женщинам с внутриматочными гематомами или кровотечением в I триместре беременности, т. е. с признаками угрожающего самопроизвольного выкидыша, мы можем рассчитывать не только на сохранение беременности, но и на успешное ее завершение.



ЛИТЕРАТУРА

1. Кирущенко П.А., Ходжаева З.С., Тетраушвили Н.К. и др. Значение полиморфизма активатора плазминогена I типа при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности. *Акушерство и гинекология*, 2012, 5: 34-37.
2. Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS ONE*, 2014, 9(11): e111676.
3. Elsasser DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM, For the New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Diagnosis of Placental Abruption: Relationship between Clinical and Histopathological Findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148(2): 125.
4. Ковалева Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2013, LXII(4): 37-46.
5. Fung TY, To KF, Sahota DS, Chan LW, Leung TY, et al. Massive subchorionic thrombohematoma: a series of 10 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89: 1357-1361.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2011, 516 с.
7. Macklon N, Greer I, Steegers E. Textbook of Periconceptional Medicine. *Informa Health Care*, 2009, 445 p.
8. Vanneste E, Voet T, Le Caignec C et al. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat Med*, 2009, 15: 577-583.
9. Kurahashi H, Tsutsumi M, Nishiyama S et al. Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy. *Congenit Anom*, 2012, 52: 8-15.
10. Dan S, Wang W, Ren J et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn*, 2012, 32: 1225-1232.
11. Pitman H, Innes BA, Robson SC et al. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. *Hum Reprod*, 2013, 28(8): 2075-2086.
12. Clark CA, Laskin CA, Spitzer KA. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. *Hum Reprod*, 2012, 27(13): 1-11.
13. Robertson L, Wu Q, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, 2006, 132: 171-196.
14. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007: 38 с.
15. Aisemberg J, Vercelli CA, Bariani MV, Billi SC, Wolfson ML, Franchi AM. Progesterone Is Essential for Protecting against LPS-Induced Pregnancy Loss. LIF as a Potential Mediator of the Anti-inflammatory Effect of Progesterone. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56161.
16. van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum Reprod Update*, 2009, 15: 409-421.
17. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2011, 117: 1205-1212.
18. Özkaya E, Altay M, Gelisen O. Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31: 210-212.
19. Maso G, D'Ottavio G, De Seta F, Sartore A, Piccoli M et al. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2005, 105: 339-344.
20. Leite J, Ross P, Rossi AC, Jeanty P. Prognosis of very large first-trimester hematomas. *J Ultrasound Med*, 2006, 25: 1441-1445.
21. Dongol A, Mool S, Tiwari P. Outcome of pregnancy complicated by threatened abortion. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2011, 9: 41-44.
22. Morita A, Kondoh E, Kawasaki K, Fujita K, Mogami H, et al. Therapeutic amniocentesis for chronic abruption-oligohydramnios sequence: a possible prevention of the infant respiratory disease. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40: 1118-1123.
23. Yoshida S, Kikuchi A, Sunagawa S, Takagi K, Ogiso Y et al. Pregnancy complicated by diffuse chorioamniotic hemosiderosis: obstetric features and influence on respiratory diseases of the infant. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33: 788-792.
24. Yamada S, Marutani T, Hisaoka M, Tasaki T, Nabeshima A, et al. Pulmonary hypoplasia on preterm infant associated with diffuse chorioamniotic hemosiderosis caused by intrauterine hemorrhage due to massive subchorial hematoma: report of a neonatal autopsy case. *Pathol Int*, 2012, 62: 543-548.
25. Aoki S, Inagaki M, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T et al. Retrospective study of pregnant women placed under expectant management for persistent hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289: 307-311.
26. Тетраушвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008, 136 с.
27. Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, Smith N, Bhattacharya S. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol*, 2006, 107: 557-562.
28. Poulouse T, Richardson R, Ewings P, Fox R. Probability of early pregnancy loss in women with vaginal bleeding and a singleton live fetus at ultrasound scan. *J Obstet Gynaecol*, 2006, 26: 782-784.
29. Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dicke JM, Crane JP, et al. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol*, 2010, 116: 311-315.
30. Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. Progesterone and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2005, 17: 598-600.
31. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. *Акушерство, гинекология, репродукция*, 2010, 4(2): 6-9.
32. Schindler AE. Gestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*, 2009, 65(Suppl 1): S3-S11.
33. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril*, 2007, 87: 613-618.
34. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas*, 2009, 65(Suppl 1): S43-S46.
35. Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97: 421-425.
36. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas*, 2009, 65(Suppl 1): S47-S50.
37. Vincze E, Molnár BG, Földesi I, Pál A. Treatment possibilities for threatened abortion using progesterone and progesterone-type drugs. *J Hungarian Gynaecol*, 2006, 69: 281-284.
38. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol*, 2005, 53: 166-171.
39. Kalinka J, Radwan M. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol*, 2006, 55: 115-121.
40. Ketkar S. Role of dydrogesterone in threatened abortion. *Obs Gynae Today*, 2008, 12: 197-199.
41. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 12: CD005943.
42. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12): 983-990.
43. Pelinescu-Oniciu D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(Suppl 1): 77-81.
44. Arck PC, Rücke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, Blois SM, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17: 101-113.
45. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study. *BJOG*, 2007, 114: 170-186.
46. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2005, 106: 993-999.

Защитите Ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ*

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Анальный рак

Генитальные
кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов



ГАРДАСИЛ®



*Каждый
на счету*



Девочки и женщины 9-45 лет

Мальчики и мужчины 9-26 лет

Ключевая информация по безопасности вакцины Гардасил®

(на основании одобренной МЗ РФ инструкции по применению от 14.01.2014)

Противопоказания: гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины Гардасил®. При остром тяжелом лихорадочном заболевании, введение вакцины Гардасил® следует отложить. Наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

Побочное действие: наиболее частые: повышение температуры, головокружение, обморок, боль в конечностях, а также местные реакции в области введения инъекции: боль, припухлость, покраснение.

Особые указания: при проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин. Вакцину Гардасил® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиваться кровотечение.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00,
факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
VACC-1084314-0045 (01.2016)



ГАРДАСИЛ®

[Квадривалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

*ВПЧ – вирус папилломы человека

Н.В. СЕЛЕДЦОВА, к.м.н., Т.В. ОВСЯННИКОВА, д.м.н.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, ООО «Центр персонализированной медицины», Новосибирск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ 17 β -ЭСТРАДИОЛ/ДРОСПИРЕНОН ДЛЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Цель работы: исследование эффективности и безопасности назначения комбинации 17 β -эстрадиол/дроспиренон у пациенток с различными проявлениями климактерического синдрома и риском развития метаболического синдрома.

Материалы и методы. Проанализированы результаты двухлетнего лечения климактерического синдрома препаратом 17 β -эстрадиол/дроспиренон у 21 пациентки в постменопаузе.

Результаты. В результате двухлетнего приема препарата 17 β -эстрадиол/дроспиренон у пациенток с риском развития метаболического синдрома отмечалось достоверное снижение индекса Куппермана, а также улучшение состояния кожи и слизистых оболочек. Не было выявлено отрицательного влияния препарата на показатели липидного обмена и параметры гемостаза, уровень артериального давления, рост миоматозных узлов и толщины эндометрия.

Выводы. Комбинация 17 β -эстрадиол/дроспиренон является эффективной и безопасной в терапии климактерических нарушений и может являться препаратом выбора у пациенток с риском развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: 17 β -эстрадиол/дроспиренон, постменопауза, метаболический синдром.

N.V. SELEDTSOVA, PhD in medicine, T.V. OVSYANNIKOVA, MD

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Department of RAS, Personalized Medicine Center LLC, Novosibirsk

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF 17 β -ESTRADIOL/DROSPIRENON ДЛЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Objective: study of effectiveness and safety of indication of a combination 17 β -estradiol/drospirenon in patients with various manifestations of the climacteric syndrome and risk of the metabolic syndrome development.

Materials and methods. Results of two-year therapy of climacteric syndrome by 17 β -estradiol/drospirenon drug in 21 patient in post-menopause.

Results. As a result of two-year administration of the 17 β -estradiol/drospirenon drug in patients with a risk of metabolic syndrome development a significant reduction of Kuppermann index was observed as well as improvement of the skin and mucous tunic state. No negative effect of the drug on lipid exchange values and homeostasis parameters, arterial pressure value, growth of myomatous nodules and thickness of endometrium.

Conclusions. A combination of 17 β -estradiol/drospirenon is effective and safe in therapy of climacteric disturbances and might be a drug of choice for patients with a risk of metabolic syndrome development.

Keywords. 17 β -estradiol/drospirenon, post-menopause, metabolic syndrome.

В настоящее время перед медицинским сообществом остро стоит проблема сохранения активности и работоспособности женщин в постменопаузе. Актуальность данной темы обусловлена увеличением продолжительности жизни женщин и изменением их социального статуса. По данным Росстата за 2014 г., средняя продолжительность жизни женщин в России – 77,2 года. С наступлением менопаузы отмечается снижение выработки эстрогенов, что может сопровождаться психоэмоциональными, вегетососудистыми нарушениями, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, развитием метаболического синдрома (МС), увеличением частоты остеопороза [1, 2].

Патогенетической терапией менопаузальных симптомов является индивидуально подобранная заместительная гормональная терапия. Поскольку у большинства женщин в постменопаузе имеет место та или иная экстрагенитальная патология, среди которой лидирует МС с инсулинорезистентностью, нарушением липидного обмена, наличием артериальной гипертензии, особый интерес представляет комбинация 17 β -эстрадиол/дроспиренон. Данный препарат содержит эстроген эстрадиол, который идентичен естественному 17 β -эстрадиолу, и производное спиронолактона дроспиренон, обладающий гестагенным, антигонадотропным, антиандрогенным и антимицералокортикоидным действием. В докли-

нических исследованиях было показано, что фармакологический профиль дроспиренона наиболее приближен к натуральному прогестерону [3]. Антиминералокортикоидные свойства дроспиренона способствуют выведению натрия из организма и предотвращают задержку воды. Подобно прогестерону дроспиренон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и альдостерона и низким сродством к рецепторам андрогенов. Он не связывается ни с глюкокортикоидными, ни с эстрогеновыми рецепторами [4, 5].

В настоящее время перед медицинским сообществом остро стоит проблема сохранения активности и работоспособности женщин в постменопаузе. Актуальность данной темы обусловлена увеличением продолжительности жизни женщин и изменением их социального статуса

В настоящее время противозачаточные препараты с дроспиреноном хорошо зарекомендовали себя для лечения предменструального синдрома. Например, положительный эффект дроспиренона показан в отношении таких психоэмоциональных симптомов, как раздражительность, нарушение пищевого поведения, депрессия, плаксивость, агрессивность, и таких соматических симптомов, как мастодиния, отеки, головные боли [6]. Таким образом, помимо положительных эффектов, ассоциированных с эстрогенами, комбинация 17β-эстрадиол/дроспиренон за счет дроспиренона может иметь терапевтический потенциал как для лечения психоэмоциональных и вегетативных расстройств, так и с целью профилактики МС в постменопаузе. Целью настоящей работы явился анализ эффективности и безопасности назначения комбинации 17β-эстрадиол/дроспиренон у пациенток с различными проявлениями климактерического синдрома и риском развития МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе проанализированы результаты двухлетнего лечения климактерического синдрома препаратом 17β-эстрадиол/дроспиренон у 21 пациентки в постменопаузе. Возраст пациенток на момент назначения терапии варьировал от 44 до 56 лет и в среднем составил $51,9 \pm 3,9$ лет. Продолжительность менопаузы до лечения составила от 1 до 5 лет, в среднем $2,4 \pm 0,7$ лет. Показанием для назначения менопаузальной гормональной терапии явились вазомоторные симптомы с изменением настроения (18/21 – 86%), нарушением сна (19/21 – 90%), симптомы уrogenитальной атрофии (15/21 – 71,4%), сексуальная дисфункция (13/21 – 62%), артралгии и мышечные боли (7/21 – 33,3%), преждевременная и ранняя менопауза (7/21 – 33,3%). Все пациентки отмечали низкое качество жизни, связанное с климактерием. Тяжесть симптомов менопаузы оценивали с помощью менопаузального индекса Куппермана.

До начала терапии обследование включало в себя консультацию гинеколога с оценкой индивидуального и семейного анамнеза. Проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, маммографию, оценку мазка на онкоцитологию, определение сахара в крови, липидного спектра крови, функции печени, показателей гемостазиограммы и гормонального профиля – фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, гормоны щитовидной железы, пролактин, общий тестостерон, глобулин-связывающий половой гормон, электрокардиограмму. По показаниям назначали молекулярно-генетическое тестирование на наличие тромбогенных мутаций и направляли пациенток на консультации смежных специалистов. У 66% пациенток была также проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА). У обследованной группы женщин до включения в исследование показатели Т-критерия по данным ДЭРА в 23,8% составили от -1 до -2,5 стандартных отклонений, что соответствовало остеопении, у остальных пациенток показатели варьировали в рамках диапазона нормативных значений. По результатам обследования у 9 пациенток (43%) была диагностирована артериальная гипертензия, у 11 (52%) – миома матки небольших размеров, указания на эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе. У 1 пациентки выявился сахарный диабет 2-го типа, у 7 (33,3%) – наличие инсулинорезистентности, в 14 случаях (67%) регистрировалось ожирение 1–2 степени, у одной пациентки была подтверждена врожденная гипербилирубинемия (синдром Жильбера). Варикозная болезнь вен определялась у 12 из 21 пациентки. У 15 женщин (71,4%) регистрировалась дислипидемия. У 4 пациенток имел место гирсутизм при нормальном уровне свободного тестостерона. Таким образом, обследованных пациенток можно рассматривать как группу высокого риска по развитию МС.

Все пациентки получали в непрерывном режиме комбинацию 17β-эстрадиол 1 мг/дроспиренон 2 мг по 1 таблетке ежедневно. Результаты исследования приведены на основе ретроспективного анализа опросников, заполненных пациентками.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены результаты исследования, отражающие эффективность приема эстрадиола 1 мг/дроспиренона 2 мг в течение 2 лет.

Таблица. Эффективность терапии климактерического синдрома комбинацией 17β-эстрадиол/дроспиренон у пациенток с риском развития МС

Параметр	До начала терапии	Через 2 года терапии
Индекс Куппермана, баллы	$31,0 \pm 2,4$	$8,1 \pm 1,7^*$
Симптомы уrogenитальной атрофии по 10-балльной шкале, баллы	$7,3 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,2^*$

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm S.E.$ * $P_0 < 0,01$ – достоверность различий в сопряженных парах по сравнению с показателями до начала терапии

Индекс Куппермана снизился с $31,0 \pm 2,4$ балла (до начала приема) до $8,1 \pm 1,7$ балла. При этом наибольший эффект пациентки отмечали в отношении вазомоторных симптомов, уменьшения головных болей, мышечных и суставных болей, нервозности. В меньшей степени положительное влияние препарата отражалось на качестве сна. По данным ведущих зарубежных специалистов по вопросам менопаузы, назначение данной комбинации гормонов в плацебо-контролируемом исследовании также достоверно снижало количество приливов, уровень депрессии (31,4 против 14,3%) и нервного напряжения (42,9 против 17,1%) [7].

Отдельно анализировали состояние кожи и слизистых оболочек, при этом по 10-балльной шкале оценивали следующие параметры: недержание мочи, сухость и раздражение слизистой оболочки влагалища, болезненность при половом сношении, состояние кожи. Жалобы на различную степень выраженности вышеперечисленных симптомов дефицита эстрогенов до начала лечения имели все пациентки, при этом средняя оценка, по данным опросника, составила $7,3 \pm 0,3$ балла, через 2 года после лечения $3,5 \pm 0,2$ балла (табл.). В свою очередь, B.S. Lee et al. отмечают уменьшение сухости во влагалище у пациенток с 42,9 до 2,9% на фоне терапии [7]. В том числе встречаются данные и об улучшении сексуальной функции на фоне лечения [8].

Известно, что эстрадиол предупреждает потерю костной массы, что обусловлено подавлением функции остеокластов. В то же время оценка динамики показателей денситометрии у пациенток не выявило достоверных изменений по сравнению с таковыми до начала приема препарата. Однако не произошло и отрицательных изменений со стороны плотности костной ткани как у пациенток с остеопенией, так и у пациенток с нормальными исходными показателями. В то же время исследования, проведенные в Китае, показали, что уже через 6 мес. гормональной терапии плотность костной ткани значительно увеличивается [9].

Интересное сравнительное исследование опубликовано группой авторов, показавших снижение уровня тестостерона, триглицеридов и массы тела на фоне приема препаратов для менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном в отличие от дидрогестерона

Оценка показателей артериального давления (АД) у обследуемых пациенток показала тенденцию к снижению АД через 2 года лечения, однако различия были не достоверны. Снижение и систолического, и диастолического АД регистрировали у 10 из 21 женщины с исходной артериальной гипертензией на 10–15 мм рт. ст., однако у 3 пациенток АД возросло на 10–20 мм рт. ст., у 1 пациентки за 2 года приема было зарегистрировано 2 гипертонических криза. В литературе описано снижение повышенного АД у женщин с мягкой гипертензией [8, 10, 11], однако гипотензивного действия не было выявлено у исходно нормотоников [8].

Оценка динамики веса не показала достоверных различий в группе до и через 2 года от начала приема препарата. Наши результаты сочетаются с данными R. Schürmann et al., которые также не получили изменений в массе тела на фоне лечения комбинацией 17β-эстрадиол/дроспиренон [12]. В то же время подавляющее большинство авторов описывают небольшое снижение массы тела [8, 10, 13].

Анализ липидного обмена через 2 года терапии показал достоверное снижение уровня холестерина с $7,4 \pm 1,7$ до $6,3 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), в то время как соотношение липидных фракций не менялось. И действительно, по данным мультицентрового рандомизированного исследования 17β-эстрадиол/дроспиренон значительно снижают уровень общего холестерина [16]. Интересное сравнительное исследование опубликовано группой авторов, показавших снижение уровня тестостерона, триглицеридов и массы тела на фоне приема препаратов для менопаузальной гормональной терапии с дроспиреноном в отличие от дидрогестерона. Кроме того, они выявили снижение уровня гена ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) в плазме крови и тенденцию к снижению уровней интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-α (TNF-α) [15]. Известно, что PAI-1 является маркером субклинического воспаления и, наряду с С-реактивным белком и IL-6, ассоциируется с инсулинорезистентностью и гипертензией [16]. Приведенные данные, наряду с результатами аналогичных исследований [17, 18], могут свидетельствовать в пользу снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с МС в постменопаузе на фоне приема 17β-эстрадиол/дроспиренон.

Оценка негативных симптомов на фоне терапии показала, что симптомов передозировки, таких как тошнота, рвота, кровотечение из влагалища выявлено не было. У 3 пациенток отмечалась умеренная болезненность молочных желез, у 1 пациентки появились периодические боли внизу живота, у 1 пациентки крапивница в первый месяц приема препарата, симптомы которой прекратились при приеме антигистаминных препаратов.

Мы также оценивали влияние приема препарата на показатели гемостаза. В результате достоверных изменений показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения, растворимых фибрин-мономерных комплексов, Д-димеров, фибриногена на фоне приема препарата в течение 2 лет получено не было. Эти данные хорошо соотносятся с результатами, полученными группой зарубежных исследователей, оценивших параметры гемостаза через 16 нед. от начала приема препарата [12].

Отдельно оценивали переносимость препарата у пациентов, у которых препарат по инструкции назначается с осторожностью. В результате не было выявлено ухудшения функции печени у пациентки с синдромом Жильбера, роста миоматозных узлов и увеличения толщины эндометрия. Данные литературы также свидетельствуют в пользу безопасности применения комбинации 17β-эстрадиол/дроспиренон в отношении эндометрия [7].

Более того, иммуногистохимический анализ, проведенный через 6 мес. от начала приема, показал положительное действие дроспиренона на эндометрий, обусловленное его проапоптотическим действием, о чем свидетельствовало увеличение экспрессии в эндометрии проапоптотического маркера Bcl-2 [19].

По последним данным литературы, в результате исследования, в которое вошли 832 пациентки с климактерическими проявлениями средней и тяжелой степени с основной жалобой на приливы жара, было показано, что эстрадиол в дозе 0,5 мг в сочетании с дроспиреноном оказывает терапевтическое действие

Таким образом, как данные литературы, так и результаты собственного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности приема комбинации 17β-эстрадиол/дроспиренон у пациенток в ранней постменопаузе. Однако в ряде случаев симптомы менопаузы могут наблюдаться более 10 лет, в то время как в более

позднем возрасте возрастают риски, связанные с побочным действием препарата. В этом свете особый интерес представляет появившаяся недавно комбинация эстрадиол/дроспиренон с дозой эстрогена 0,5 мг. По последним данным литературы, в результате исследования, в которое вошли 832 пациентки с климактерическими проявлениями средней и тяжелой степени с основной жалобой на приливы жара, было показано, что эстрадиол в дозе 0,5 мг в сочетании с дроспиреноном оказывает терапевтическое действие [20]. Кроме того, было отмечено уменьшение урогенитальных жалоб на фоне приема препарата [21]. Пациенты отмечают увеличение качества жизни и удовлетворенность результатами лечения [21]. В то же время по сравнению с использованием дозы эстрадиола 1 мг эффект наступает более медленно [22].

В заключение следует отметить, что комбинация эстрадиол/дроспиренон является эффективной и безопасной к применению у пациенток с риском развития МС. При этом появление новой комбинации эстрадиол/дроспиренон со сниженным содержанием гормонов открывает новые перспективы терапии у пациенток с сопутствующей соматической патологией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Майчук Е.Ю., Юренина С.В., Митрохина Т.В., Воеводина И.В., Моисеенко С.В., Сапунова Д.А., Кузнецов С.Ю. Развитие атеросклероза и остеопороза у женщин. *Проблемы женского здоровья*, 2010, 3: 51-55.
2. Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. Клинические и метаболические проявления климактерического синдрома (обзор литературы). *Проблемы репродукции*, 2004, 10(2): 69-76.
3. Genazzani AR, Mannella P, Simoncini T. Drospirenone and its antialdosterone properties. *Climacteric*, 2007, 10(Suppl 1): 11-18.
4. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas*, 2006, 55: 297-307.
5. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *AJH*, 2005, 18: 797-804.
6. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В., Летуновская А.Б., Набиева К.Р. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 81-85.
7. Lee BS, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*, 2007, 57(4): 361-369.
8. Davison SL, Bell RJ, Robinson PJ, Jane F, Leech J, Maruff P, Egan GF, Davis SR. Continuous combined oral estradiol/drospirenone has no detrimental effect on cognitive performance and improves estrogen deficiency symptoms in early postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause*, 2013, 20(10): 1020-6. doi: 10.1097/GME.0b013e318287474f.
9. Li M, Wang A, Hu L, Song Z, Zhao Y, Sun Y, Yan L, Li X. Effects of estradiol-drospirenone on menopausal symptoms, lipids and bone turnover in Chinese women. *Climacteric*, 2015, 18(2): 214-8. doi: 10.3109/13697137.2014.978753.
10. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric*, 2007, 10(Suppl 1): 3-10.
11. Чижова Г.В., Цветкова Т.П. Клинические аспекты применения препарата Анжелик у женщин с тяжелым климактерическим синдромом в постменопаузе. *Клиническая геронтология*, 2010, 1-2: 64-68.
12. Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric*, 2004, 7(2): 189-196.
13. Paoletti AM, Cagnacci A, Di Carlo C, Orrù MM, Neri M, D'Alterio MN, Melis GB. Clinical effect of hormonal replacement therapy with estradiol associated with norethisterone or drospirenone. A prospective randomized placebo controlled study. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(5): 384-7. doi:10.3109/09513590.2014.1003294.
14. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*, 2005, 16(6): 716-727.
15. Rizzo MR, Leo S, Francis PD, Colacurci N, Paolisso G. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE*, 2014, 36: 265-274.
16. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2404-2411.
17. Kaygusuz İ, Simavli SA, Eser A, İnegöl Gümüş İ, Yüksel S, İltemir Duvan ZC, Kafalı H. Effects of oral hormone replacement therapy on mean platelet volume in postmenopausal women. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(6): 980-4.
18. De Francis P, Mainini G, Labriola D, Leo S, Santangelo F, Luisi A, Russo C, Cerreto FV, Ambrosio D, Torella M. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2013, 40(2): 233-5.
19. Lima SM, Reis BF, Yamada SS, Postigo S, Grande RM, Botogowski SR, Campaner AB, Hueb CK, Galvão MA. Effects of drospirenone/estradiol on steroid receptors and Bcl-2 in the postmenopausal endometrium. *Climacteric*, 2011, 14(5): 551-7.
20. Gerlinger C, Gude K, Schmelter T, Schaefer M, Endrikat J. 0.5 vs. 1.0 mg estradiol in combination with drospirenone for the treatment of hot flashes. *Climacteric*, 2015, 18(4): 512-7. doi: 10.3109/13697137.2015.1036855.
21. Archer DF, Schmelter T, Schaefer M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 2014, 21(Issue 3): 227-235.
22. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber JJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(5): 726-31.

УРОГЕНИТАЛЬНАЯ ЭНДОГЕННАЯ БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ И СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ

В настоящей статье представлены терминология и современные взгляды, касающиеся формирования дисбиоза влагалища и урогенитальной эндогенной инфекции. Дана характеристика эндогенных и экзогенных триггерных факторов, приводящих к нарушению вагинального микробиоценоза. Рассмотрены механизмы возникновения некоторой акушерской патологии при данном инфекционном процессе. Представлены диагностические и лечебные подходы для коррекции дисбиоза с определением места системной энзимотерапии в комплексном лечении данной патологии.

Ключевые слова: урогенитальная эндогенная инфекция, дисбиоз влагалища, акушерская патология, энзимотерапия.

S.V. RISCHUK, MD, Prof., E.I. KAKHIANI, MD, Prof., D.S. RASSOLKO, PhD in medicine, L.V. SAVINA, PhD in medicine, T.A. DUSHENKOVA, PhD in medicine, T.A. DUDNICHENKO, PhD in medicine

Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

UROGENITAL ENDOGENOUS BACTERIAL INFECTION AND SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY

The article deals with terminology and modern views relating to vaginal dysbiosis and urogenital endogenous infection. Endogenous and exogenous trigger factors leading to disturbance of the vaginal microbiocenosis are characterized. Mechanisms of development of some obstetrical pathology in this infectious process are considered. Diagnostic and therapeutic approaches to correct dysbiosis with determination of the place of the system enzymotherapy in a complex therapy of this pathology are provided.

Keywords: urogenital endogenous infection, vaginal dysbiosis, obstetrical pathology, enzymotherapy.

Эндогенные бактериальные инфекции (ЭБИ) – это неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания (урогенитальный тракт), либо в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза с развитием воспалительной реакции локального и/или системного характера [1].

Дисбиоз влагалища, как и дисбиоз в других полостных органах, можно рассматривать в качестве начального этапа формирования эндогенной инфекции. Этапность формирования эндогенной бактериальной инфекции можно представить следующим образом (рис. 1). На начальном этапе под влиянием эндогенных и/или экзогенных триггерных факторов (табл. 1 и 2) формируется дисбиотический процесс, сопровождающийся снижением количества облигатной микробиоты, который может ограничиваться бактериемией и антигенемией, связанными с чрезмерным (пороговым) накоплением факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры.

Эндогенная микрофлора, или микробиота биотопов мочеполовой системы женщины, формирующая ее эндогенный микробиоценоз, неоднородна. На наш взгляд, она включает постоянную (автохтонную, резидентную) ее составляющую (99%) и транзитную (аллохтонную, случайную) – 1%. Постоянная микрофлора, в свою очередь,

подразделяется на облигатную (обязательную, основную или индигенную) – 80–90% и факультативную (необязательную, дополнительную) – 10–20% [2, 3]. Факультативная часть резидентной микробиоты, включающая условно-патогенные микроорганизмы (преимущественно бактерии), нередко совместно с экзогенной половой инфекцией участвует в формировании воспалительных очагов

Рисунок 1. Этапность формирования эндогенной урогенитальной инфекции у женщин [2, 3]

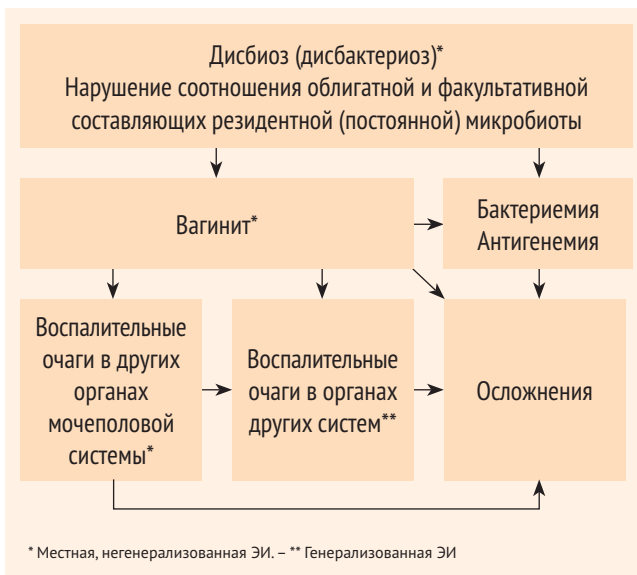


Таблица 1. Основные эндогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища [4, 5]

Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и аборт

Нарушение в системе общего и местного иммунитета

Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счет индукции лизогении в лактофлоре

Снижение удельного веса H_2O_2 -продуцируемых лактобацилл вагинального секрета (снижение колонизационной резистентности лактобацилл)

Желудочно-кишечный тракт в качестве резервуара микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища (не исключается влияние токсинов факультативной микрофлоры кишечника)

Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой влагалища

в органах мочеполовой системы. Поэтому в подавляющем большинстве случаев (около 90%) их этиологическим фактором является смешанная (экзогенно-эндогенная) микрофлора [6].

Облигатная часть резидентной микробиоты, которая представлена у женщин *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* и находится преимущественно в вагинальном биотопе, является той «нормальной» микрофлорой, которая не участвует в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия факторов патогенности и создает тот бактериальный «буфер», который в норме предотвращает колонизацию половых путей условными патогенами и распространение экзогенной инфекции [7]. К факультативной части эндогенной влагалищной микробиоты относятся многочисленные условно-патогенные бактерии, принадлежащие к различным группам. При условии воздействия различных экзогенных и/или эндогенных факторов они могут колонизировать половые пути и при достижении определенного (критического) количества микробной массы реализовывать свой патогенный потенциал, вызывая дисбиотические и воспалительные очаги [3].

При дисбиозе могут иметь место иммунопатологический и антиапоптозный эффекты, а также хромосомные aberrации, связанные с воздействием некоторых представителей факультативной микробиоты (в частности, микоплазм), приводящие к формированию аутоиммунных реакций, опухолевой трансформации и присоединению вторичной инфекции [8].

На следующем этапе может присоединиться воспалительный процесс в органах мочеполовой системы (как вариант местной негенерализованной эндогенной инфекции) с нарушением функции этих органов. При распространении патогенов за пределами мочеполовой системы и формировании воспалительных очагов в органах других систем можно говорить о генерализованной эндогенной инфекции. При этом может отсутствовать размножение бактерий в крови и иметь место транзитная бактериемия и антигенемия при отсутствии других клинико-лабораторных признаков сепсиса. Однако при

выраженном ослаблении иммунорезистентности может формироваться септицемия и септикопиемия со всеми их проявлениями и последствиями [9].

Из всего разнообразия причин, участвующих в формировании эндогенной половой инфекции и дисбиотического процесса влагалища как ее начального этапа, в качестве основных можно выделить следующие: 1) изменение pH влагалищного содержимого (причины как эндогенные, так и экзогенные); 2) инфицирование возбудителями экзогенных половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями, вирусами); 3) нарушения в системе общего и местного иммунитета; 4) индукция лизогении в лактофлоре, приводящая к уничтожению пула облигатной лактофлоры и в результате этого к снижению колонизационной резистентности [5, 10, 11, 12].

Из экзогенных половых инфекций или инфекций, передающихся половым путем, наиболее актуальными в плане воздействия на эндогенную микробиоту являются урогенитальная хламидийная (возбудитель – *Chlamydia trachomatis* 15 серотипов от А до К), урогенитальная трихомонадная (возбудитель – *Trichomonas vaginalis*) и нейссерияльная инфекция или гонорея (возбудитель – *Neisseria gonorrhoeae*). Возбудители данных половых инфекций как разновидность экзогенных факторов могут также влиять на влагалищный микробиоценоз не только непосредственно, но и опосредованно через эндокринно-иммунные механизмы [12, 13]. На примере хламидийной инфекции доказано непосредственное влияние гормонов и цитокинов на геном экзопатогенов, приводящее к образованию aberrантных форм и персистенции [14, 15].

Понятие «дисбиоз» намного шире, чем «дисбактериоз». Дисбактериоз характеризует нарушение качественного и количественного состава бактериальной микрофлоры. Дисбиоз включает нарушения, касающиеся не только бактериальной микрофлоры, но и других представителей микробиоценоза (грибов, вирусов, простейших).

Таблица 2. Основные экзогенные триггерные факторы формирования дисбиоза влагалища [4, 5]

Терапия антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевая терапия

Частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания (изменение pH влагалищной среды и ухудшение аффинности рецепторов к лактофлоре)

Беспорядочные половые связи с большим количеством сексуальных партнеров (воздействие спермы и смегмы на облигатную флору)

Пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии

Инородные тела во влагалище и матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, ВМС и др., спермициды

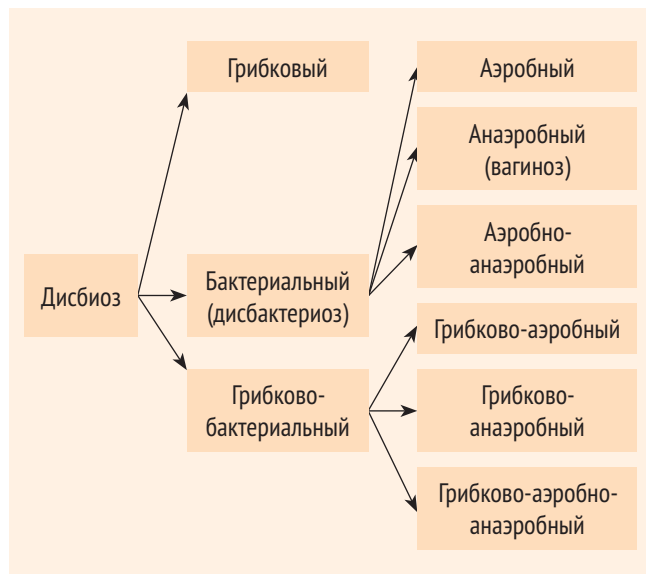
Воздействие различных химических и физических факторов (в т.ч. облучения)

Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание)

Инфицирование возбудителями половых инфекций (хламидиями, трихомонадами, нейссериями, вирусами и др.)

Принципиально можно выделить несколько основных вариантов дисбиоза влагалища (рис. 2) [3, 16, 17]:

Рисунок 2. Разновидности дисбиотического процесса во влагалище [2, 3, 16]



■ анаэробный дисбактериоз (анаэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры; или бактериальный вагиноз) – преобладают только анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

■ аэробный дисбактериоз (аэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием аэробной бактериальной микрофлоры) – преобладают только аэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

■ смешанный дисбактериоз (аэробно-анаэробный бактериальный дисбиоз или дисбиоз влагалища с преобладанием аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры) – в одинаковой степени преобладают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой.

Во всех трех случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры ниже 80%, а количество грибов рода *Candida* в норме (<104 КОЕ).

Отдельными разновидностями дисбиоза влагалища являются варианты, при которых наблюдается усиленное накопление грибов рода *Candida* (>104 КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры, а также при сопутствующем снижении облигатной бактериальной микрофлоры и преобладании факультативной микрофлоры в различных представленных выше разновидностях.

Таким образом, можно говорить еще о нескольких вариантах дисбиоза (варианты смешанного дисбиоза):

■ грибковый дисбиоз (вульвовагинальный кандидоз) – в случае преобладания грибов рода *Candida* на фоне до-

статочного количества облигатной бактериальной микрофлоры;

■ грибково-бактериальный дисбиоз – преобладание грибов рода *Candida* на фоне уменьшения (<80%) облигатной бактериальной микрофлоры.

Этот вариант может быть в 3 разновидностях:

- а) грибково-анаэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* (>104 КОЕ) и преобладание (>20%) факультативной анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной;
- б) грибково-аэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* (>104 КОЕ) и преобладание (>20%) факультативной аэробной бактериальной микрофлоры над облигатной;
- в) грибково-анаэробно-аэробный дисбиоз – накопление грибов рода *Candida* (>104 КОЕ) и преобладание (>20%) факультативной аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной; причем имеет место преобладание в одинаковой степени обеих групп бактерий.

В зависимости от характера дисбиотического процесса во влагалище можно рассматривать несколько разновидностей эндогенной инфекции: урогенитальный анаэриоз, урогенитальный аэриоз и урогенитальный кандидоз или вульвовагинальный кандидоз и их различные сочетания.

Из представленных вариантов дисбиоза наиболее частым является анаэробный дисбактериоз влагалища или (как его еще называют) бактериальный вагиноз, формирующий начальный этап урогенитального анаэриоза как одной из разновидностей урогенитальной эндогенной инфекции [3].

При анаэробном дисбактериозе или анаэробном бактериальном дисбиозе (бактериальном вагинозе) из факультативной части эндогенной микрофлоры (табл. 3) наиболее часто встречаются бактерии из родов *Gardnerella*, *Atopobium* и *Prevotella* [18, 19, 20].

Дисбиоз влагалища, как и дисбиоз в других полостных органах, можно рассматривать в качестве начального этапа формирования эндогенной инфекции

Из недавно пополнивших список «участников» (*Atopobium vaginae*, *Mycoplasma genitalium*, *Leptotrichia* и *Megasphaera species*, неидентифицированными видами *Clostridium*) все, кроме микоплазм, оказались строгими анаэробами [21].

Примерно в 84% случаев бактериальный вагиноз сочетается с дисбактериозом кишечника [21]. В этом случае вагиноз можно рассматривать как проявление системного дисбиотического процесса, который затрагивает не только микрофлору мочеполовой системы, но и эндогенную микрофлору в различных полостях макроорганизма при воздействии на него каких-либо экзогенных и эндогенных факторов. В этом случае при подтверждении преобладания анаэробов в его различных биотопах данное нарушение в глобальном смысле можно назвать

«анаэробнозом» и расценивать как один из вариантов эндогенной инфекции с формированием дисбиотических очагов не только в урогенитальном тракте, но (чаще всего) и в пищеварительной системе.

Бактериальные инфекции реализуют свой патогенный потенциал путем формирования воспалительных очагов в органах репродуктивной системы с нарушением их функции, воздействия эндо- и экзотоксинов. Причем нередко в инфекционный процесс вовлекаются не только возбудители экзогенных половых инфекций, но и представители эндогенной микрофлоры, формирующие дисбиоз влагалища и других органов. Этому способствует специфика метаболизма некоторых бактерий, которая обуславливает характерные проявления данного дисбиотического процесса и появление ряда осложнений.

Например, у бактероидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы A2. Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы.

У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя ее к разрыву. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентраций простагландинов в амниотической жидкости инициируют преждевременные роды. Органические кислоты, продуцируемые грамотрицательными анаэробами, а также бактериями рода *Mobiluncus* (в частности, янтарная кислота), ингибируют функциональную активность полинуклеарных нейтрофилов, с чем связывают малое количество последних или их полное отсутствие в выделениях из влагалища при бактериальном вагинозе. *G. vaginalis* могут продуцировать токсические биопродук-

ты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Воздействуя на эритроциты, гемолизин вызывает образование многочисленных пор в эритроцитарной мембране. Гемолизин является также лейкотоксическим фактором, вызывающим структурные и функциональные нарушения лейкоцитов в виде их разбухания и снижения направленного лейкотаксиса. Одним из факторов супрессии лейкоцитов является сукцинат – продукт метаболизма бактерий рода *Bacteroides*, также присутствующих в больших количествах в вагинальных образцах женщин с бактериальным вагинозом. Сукцинат ингибирует хемотаксическую способность лейкоцитов и их фагоцитарную способность.

Уровни эндотоксинемии и провоспалительных цитокинов являются маркерами хронического эндогенного инфекционно-воспалительного заболевания разных отделов генитального тракта с поражением сети органов репродуктивной системы женщин

Таким образом, функции лейкоцитов могут подавляться синергетическим эффектом гемолизина гарднерелл и сукцината бактероидов [5, 10].

Целый ряд исследований разных лет подтверждает участие липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий в патогенезе отдельной акушерско-гинекологической патологии, в том числе при эмбриональной резорбции, задержке внутриутробного развития и антенатальной гибели плода, преждевременных родах, преэклампсии, плацентарной дисфункции. Уровни эндотоксинемии и провоспалительных цитокинов являются маркерами хронического эндогенного инфекционно-воспалительного заболевания разных отделов генитального тракта с поражением сети органов репродуктивной системы женщин [23, 24].

При дисбиотическом состоянии вагинального биотопа у женщин наблюдается увеличение концентрации ЛПС в системном кровотоке в 7 раз, уровня эндотоксинсвязывающего белка (LBP – lipopolysaccharide-binding protein) – в 2 раза и титров IgG к core-региону ЛПС – в 1,7 раза по сравнению с нормобиоценозом [25]. Участие ЛПС в патогенезе бактериального вагиноза согласуется с тем, что указанный синдром протекает без признаков воспалительной реакции, в основе чего лежит снижение функциональной активности нейтрофилов, проявляющейся незавершенностью фагоцитоза. Последнее, возможно, связано с воздействием сверхвысоких концентраций ЛПС грамотрицательных бактерий, доминирующих при вагинозе, на лейкоци-

Таблица 3. Основные бактериальные патогены, участвующие в формировании анаэробного дисбактериоза влагалища (бактериального вагиноза)

Тип	Порядок	Род
Firmicutes	Clostridiales	<i>Veillonella</i> <i>Megasphaera</i> <i>Peptoniphilus</i> <i>Dialister</i> <i>Lachnobacterium</i> BVAB1 (Bacterial vaginosis associated bacterium 1) BVAB2 (Bacterial vaginosis associated bacterium 2) BVAB3 (Bacterial vaginosis associated bacterium 3)
Actinobacteria	Actinomycetales	<i>Mobiluncus</i>
	Bifidobacteriales	<i>Gardnerella</i>
	Coriobacteriales	<i>Atopobium</i> <i>Eggerthella</i>
Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i>
Fusobacteria	Fusobacteriales	<i>Fusobacterium</i> <i>Leptotrichia</i> <i>Sneathia</i>

ты, приводящим к снижению фагоцитарной активности и цитотоксическому эффекту.

Установлено также более чем десятикратное повышение концентрации ЛПС в сыворотке крови у женщин с бесплодием на фоне хронических неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза, ведущих к снижению уровня антиэндотоксиновых антител и угнетению активности гранулоцитарного звена антиэндотоксинального иммунитета [26].

Индукцированные эндотоксином иммунопатологические изменения гомеостаза, проявляющиеся эндотелиальной дисфункцией, во многом идентичны таковым при развитии преэклампсии, что свидетельствует об универсальности механизмов их формирования и позволяет рассматривать преэклампсию как модель системной эндотоксинемии [27]. Последнее является современной концепцией, объясняющей феномен преэклампсии с позиции реализации негативных биологических эффектов ЛПС на фоне недостаточности ЛПС-связывающих и ЛПС-элиминирующих систем. Так, было показано, что при тяжелой преэклампсии уровень ЛПС в сыворотке повышается многократно на фоне угнетения синтеза иммуноглобулинов к core-региону ЛПС [28]. При этом известно, что основным источником ЛПС при преэклампсии может служить кишечная микробиота. В условиях сниженной тканевой перфузии вследствие периферического генерализованного вазоспазма при преэклампсии может происходить усиленная транслокация грамотрицательных бактерий и их эндотоксина через ишемизированную кишечную стенку [23, 24].

Наряду с кишечным биоценозом, другим резервом ЛПС является вагинальный биотоп, особенно при вагинозах, когда удельный вес грамотрицательных микроорганизмов увеличивается в тысячи раз, а атрофические изменения слизистой оболочки влагалища, обусловленные воздействием бактериальных ферментов, способствуют проникновению ЛПС в развитую венозную и лимфатическую сосудистую сеть органов репродуктивной системы в период гестации [28].

При наступлении беременности аутоиммунные реакции и активация инфекции могут приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, возникновению локальных микротромбозов в области плацентации с образованием инфарктов с последующей отслойкой плаценты

Показано, что гемоциркуляция ЛПС на фоне угнетения антиэндотоксинального иммунитета может проявляться частым развитием гестоза первой половины беременности, угрозой прерывания беременности на ранних сроках, а также аномалиями родовой деятельности [29]. Доказано невынашивание беременности при дисбиотических состояниях генитального и кишечного тракта. В 30–40% случаев причиной преждевременных родов является инфекционный фактор.

Другим, не менее существенным следствием инфекционно-воспалительных заболеваний матери является формирование плацентарной недостаточности, частота которой на фоне инфекции достигает 50–60%. Основным

Для исключения некоторой экзогенной половой инфекции (хламидийной, трихомонадной, нейссеральной) целесообразно дополнительно использовать современные диагностические (лабораторные) подходы

«посредником» повреждающего действия ЛПС на плаценту считается провоспалительный цитокин IL-1 [30]. Доказано, что нарушения в системе гемостаза при беременности в сторону повышения коагуляционного потенциала крови в последующем приводят к тромбозам спиральных артерий, сосудов ворсин, хориальной пластины и сосудов пуповины, что клинически проявляется развитием плацентарных нарушений, гипоксией и гипотрофией плода [31]. Возможно, именно ЛПС грамотрицательных бактерий запускает коагуляционный каскад, завершающийся тромбообразованием в маточно-плодово-плацентарных сосудах, поскольку ранее установлена способность ЛПС вызывать нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции, которая подтверждена в экспериментах на животных [27, 32].

В ряде случаев неблагоприятные исходы беременности обусловлены сопутствующими нарушениями в системе гемостаза, в т. ч. антифосфолипидным синдромом, характеризующимся множественными тромбозами жизненно важных органов на фоне высокого титра антифосфолипидных антител. В опытах продемонстрировано, что интраамниотическое введение ЛПС влечет за собой тяжелые последствия как для материнского организма, способствуя развитию хориоамнионита, так и для плода, вызывая повреждения центральной нервной системы и формирование врожденных пороков и аномалий [33, 34].

Особую роль в формировании репродуктивных осложнений при эндогенной бактериальной инфекции играет вирусная персистирующая инфекция. При эндогенной инфекции создаются особые благоприятные условия для ее активации. Длительная персистенция вирусной инфекции приводит к состоянию иммунодефицита. Кроме того, длительная персистенция вирусно-бактериальной инфекции может приводить к изменению антигенной структуры инфицированных клеток за счет как собственно инфекционных антигенов, включаемых в структуру поверхностных мембран, так и образования новых клеточных антигенов, детерминированных клеточным геномом. Это приводит к появлению аутоантител, которые могут разрушающе действовать на клетки собственного организма. При наступлении беременности аутоиммунные реакции и активация инфекции могут приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, возникновению локальных микротромбозов в области плацентации с образованием

инфарктов с последующей отслойкой плаценты. Инфекция может прямо поражать плод, возможно, за счет активации провоспалительных цитокинов, которые имеют цитотоксический эффект. Потеря беременности может быть связана с гипертермией, повышенным уровнем простагландинов, с преждевременным разрывом плодного пузыря за счет микробных протеаз и других механизмов [35, 36].

По данным Т.И. Долгих с соавт. [37], косвенными клиническими признаками врожденных пороков развития у плода являются наличие длительной угрозы прерывания беременности, развитие плацентарной недостаточности, патологии количества околоплодных вод. Наличие врожденных пороков развития плода сопряжено с формированием плацентарной недостаточности, сопровождающейся признаками активации внутрисосудистого свертывания крови. При ультразвуковых маркерах внутриутробной инфекции отмечается достоверно частое определение признаков активации внутрисосудистого свертывания крови (гиперфибриногемия, уменьшение активности анти-тромбина III). Кроме того, активное течение герпесвирусных инфекций способствует активации внутрисосудистого свертывания крови с тенденцией к формированию хронического ДВС-синдрома.

Диагностика урогенитальной эндогенной инфекции у женщин, на наш взгляд, должна включать следующие составляющие [2, 3]: 1) констатация дисбиоза влагалища (установление его разновидности); 2) диагностика воспалительных очагов в органах мочеполовой системы и других систем; 3) определение сексуально-трансмиссивной (половой) инфекции как одного из наиболее важных экзогенных пусковых факторов эндогенной инфекции; 4) определение других экзо- и эндогенных факторов (заболеваний), приводящих к запуску инфекционного процесса с формированием дисбиоза и воспалительных очагов.

Благодаря введению молекулярно-генетических методов диагности-

ка различных разновидностей дисбиоза влагалища не вызывает больших затруднений. На сегодня создана технология «Фемофлор» (оптимальной является «Фемофлор-16 или 17»), основанная на использовании ПЦР в режиме «реального времени» (PCR real-time). Эта технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин [16, 17].

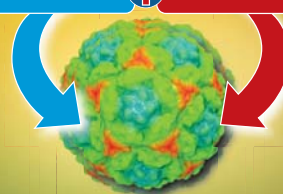
Для исключения некоторой экзогенной половой инфекции (хламидийной, трихомонадной, нейссерической) целесообразно дополнительно использовать современные диагностические (лабораторные) подходы. Необходимо также помнить о том, что успех диагностики и лечения экзогенной половой инфекции у женщин зависит от качественной реализации этих составляющих у их половых партнеров [3, 13, 38, 39, 40]. Определение других триггерных факторов эндогенной инфекции включает обследование у смежных специалистов с целью выявления эндокринной, терапевтической, неврологической, иммунной и других патологий, а также профакторов, которые могут приводить к запуску эндогенной инфекции [2, 3].

Коррекция эндогенной инфекции должна включать несколько этапов [2, 3, 6, 7]: 1) ликвидацию воспалительных очагов в органах мочеполовой системы, в других системах и связанных с ними осложнений; 2) устранение дисбиотического процесса с учетом его разновидности (как источника бактериемии и антигенемии) и первопричины воспалительных очагов; 3) выявление и ликвидация всех триггерных факторов (в т. ч. экзогенной инфекции и эндокринопатий), которые привели к развитию дисбиоза и формированию эндогенной инфекции в настоящее время и могут привести к ним в будущем.

При лечении воспалительных очагов необходимо применять общеизвестный комплекс, включающий этиотропную антибиотикотерапию, энзимотерапию (для потенцирования антибиотиков), иммуномодули-

Энзимы повышают эффективность антибиотиков

АНТИБИОТИКИ + ВОБЭНЗИМ



Энзимы противостоят микробам

Энзимы затрудняют рост микробных колоний

ВОБЭНЗИМ

лекарственный препарат

1. Повышает концентрацию и эффективность антибиотиков в очаге воспаления
2. Улучшает проникновение антибиотиков в микробные колонии
3. Уменьшает побочные эффекты антибиотиков
4. Повышает противомикробный иммунитет
5. Поддерживает микрофлору кишечника

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ –
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ



Санкт-Петербург (812) 315-9585
Москва (495) 231-7131

www.wobenzym.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

рующую, симптоматическую терапию, психотерапию, противовоспалительную и противомикробную медикаментозную и физиотерапию; оправданно применение органопротекторов, а также про- и синбиотиков – с целью коррекции вагинальной и кишечной микрофлоры после окончания приема антибиотиков [4].

При выраженной устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам и внутриклеточной персистенции некоторых из них (хламидии и вирусы) санация бывает невозможна

На наш взгляд, устранение дисбиотического процесса влагалища должно предполагать: 1) коррекцию («модификацию») факультативной части микробиоты с учетом характера дисбиоза, которую, в свою очередь, можно представить в двух вариантах: а) в виде санации от отдельных ее представителей; б) в виде минимизации их количества (обсемененности) в половых путях; 2) усиление облигатной части влагалищной микробиоты с помощью сочетанного применения про- и пребиотиков для создания колонизационной резистентности.

При этом санация желательна от тех патогенов, которые представляют наибольшую опасность в плане возникновения воспалительных очагов, осложнений, а также из-за большой вероятности возникновения клинических проблем у половых партнеров (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*).

В большинстве случаев она возможна, если не сформирована полирезистентность к антибактериальным препаратам, а сами патогены не являются облигатными внутриклеточными паразитами (*Chlamydia trachomatis*, вирусы) [2, 3, 6, 7]. При выраженной устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам и внутриклеточной персистенции некоторых из них (хламидии и вирусы) санация бывает невозможна. В этом случае первостепенное значение имеет тактика «сдерживания» или минимизация их количества с целью создания стойкого равновесия с облигатной микрофлорой. Особенно она оправдана и в отношении других (менее патогенных) представителей факультативной части влагалищной микробиоты: *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Atopobium spp.* и т. д. [2, 3, 6, 7].

Как правило, при наличии экзогенной половой инфекции и формировании в результате этого эндогенной инфекции использование антибактериальных и антипротозойных средств решает одновременно две задачи: 1) воздействие на возбудителя экзогенной половой инфекции; 2) воздействие на представителей факультативной части эндогенной микробиоты, определивших дисбиотический процесс [2, 3, 6, 7].

В комплексном лечении урогенитальной эндогенной инфекции достойное место занимает системная энзимотерапия. Системная энзимотерапия (СЭТ) – это, по сути,

самостоятельное направление медикаментозного лечения, использующее многостороннее и комплексное воздействие на организм биологических катализаторов – гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. Системный эффект экзогенных энзимов обеспечивается прямым или опосредованным воздействием гидролаз на деятельность основных органов и систем организма через модуляцию работы собственных ферментных систем или систему антипротеаз и цитокинов [41, 42].

После попадания в кровь энзимы связываются с транспортными белками крови антипротеазами, которые представлены преимущественно макроглобулинами (α_2 -макроглобулином – α_2 -M, α_2 -плазмин-ингибитором, α_1 -антитрипсином) с образованием активного комплекса и составляют до 10% от общего белка плазмы. Комплекс *энзим – антипротеаза* выполняет следующие функции: 1) изменение конформационной структуры антипротеазы и перевод ее в быструю (активную) форму приводят к улучшению транспортной и сорбционной (регуляторной) функций (регуляция клиренса цитокинов); 2) защита организма от антигенного влияния экзогенных энзимов (ДВС-синдром); 3) защита энзима от распознавания и разрушения иммунной системой макроорганизма, доставка к месту, где должна проявиться его функция (очаг воспаления, тромбоза и др.). Комплекс α_2 -M-протеаза мигрирует в органы и ткани, где оказывает лечебное действие, которое реализуется через влияние на воспалительный процесс, иммунитет, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [42].

Наиболее значимыми в терапии урогенитальной эндогенной инфекции являются следующие эффекты энзимов: 1) повышение эффективности этиотропной антибиотикотерапии (бустер-терапия и сервис-терапия); 2) иммуномодулирующий эффект; 3) противовоспалительный эффект; 4) влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Системная энзимотерапия – это, по сути, самостоятельное направление медикаментозного лечения, использующее многостороннее и комплексное воздействие на организм биологических катализаторов – гидролитических энзимов растительного и животного происхождения

На протяжении всего курса антибиотикотерапии оптимально использование Вобэнзима (Mucos Pharma, GmbH & Co, Германия; рег. номер П №011530/01 от 15.04.2005), который содержит в своем составе энзимы растительного происхождения: бромелаин (225 F.I.P.-Ед.), папаин (90 F.I.P.-Ед.); энзимы животного происхождения: трипсин (360 F.I.P.-Ед.), химотрипсин (300 F.I.P.-Ед.), панкреатин (345 F.I.P.-Ед.), амилазу (50 F.I.P.-Ед.), липазу (34 F.I.P.-Ед.), а также витамин рутозид (50 мг). Применяется в средней дозе по 5 таблеток 3 раза в день. После прекращения курса приема антибиотиков для восстановления микрофлоры (биоценоза) кишечника Вобэнзим

назначают совместно с восстанавливающим комплексом по 3 таблетки 3 раза в день в течение 2 недель. Препарат предназначен для приема внутрь за 30–40 мин до еды (не разжевывая и запивая большим количеством воды – не менее 200–250 мл).

Бустер-терапия (терапия усиления) достигается: 1) улучшением условий доставки этиотропных препаратов вследствие: а) более активного всасывания; б) активации микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления; в) конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови; г) усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления (эффект санации в очаге воспаления); д) эффекта очищения клеточной мембраны как клетки хозяина (носителя), так и возбудителя; е) увеличения проницаемости мембран; 2) повышением доступности рецепторного аппарата клетки; 3) снижением кислотности среды в очаге воспаления.

У бактероидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и гарднерелл была выявлена высокая способность к продукции фосфолипазы A2. Последняя, в свою очередь, активирует продукцию простагландинов путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы

Сервис-терапия (терапия сопровождения) достигается путем: 1) снижения выраженности нежелательных эффектов этиотропных препаратов за счет а) уменьшения токсичности; б) снижения алергизации; в) подавления иммунокомплаентности; г) гепатопротекции; 2) уменьшения выраженности вторичного (ятрогенного) действия препаратов; 3) снижения выраженности клинических и микробиологических признаков дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Важным является обнаруженное в последнее время свойство ферментов прерывать (уменьшать) передачу факторов резистентности (плазмид антибиотикоустойчивости) внутри микробных биопленок. Эти наблюдения делают совместное применение энзимных препаратов с антибиотиками необходимым и для предотвращения нарастания резистентности микроорганизмов.

Иммуномодулирующее действие энзимов заключается в регуляции различных звеньев иммунной системы: 1) модуляция функциональной активности мононуклеарных фагоцитов – продуцентов провоспалительных цитокинов; 2) снижение уровня патологических провоспалительных и профиброзных цитокинов (TGF- β , IL-6, TNF- α); 3) иммуномодулирующий эффект на уровне Т-клеточного звена иммунитета (равновесие в системе Th1/Th2); 4) ингибирование экспрессии различных классов адгезивных молекул (ICAM-I, селектины, LFA); 5) шединг цитокиновых рецепторов; 6) повышение активности естественных киллерных клеток; 7) регуляция уровня иммуноглобулинов; 8) снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); 9) стимуляция интерфероногенеза.

При развитии эндогенной инфекции риск представляет как недостаточность защитных механизмов (вероятность генерализации), так и избыточная активность иммунокомпетентных клеток. В последнем случае происходит чрезмерная экспрессия и активация адгезивных молекул с образованием иммунных комплексов, которые осаждаются в тканях, и защитная реакция превращается в патологическую – формируется хроническая воспалительная реакция с развитием аутоиммунизации. В этом случае назначение протеаз является стабилизирующим и оптимизирующим [43]. При этом энзимы 1) не подавляют, а поддерживают воспалительный процесс; 2) ограничивают очаги воспаления; 3) способствуют устранению продуктов воспаления, повреждения; 4) ускоряют течение воспалительного процесса; 5) поддерживают процессы регенерации тканей; 6) препятствуют хронизации воспалительного процесса; 7) регулируют состояние иммунного гомеостаза [44–47].

В связи с вероятностью формирования при эндогенной инфекции связанных с беременностью нарушений в системе гемостаза [27, 30–34], особое значение приобретают эффекты энзимов на свертывающую систему крови. На сегодня доказаны их следующие эффекты: 1) снижение (нормализация) процессов агрегации тромбоцитов и эритроцитов, что обусловлено снижением концентрации тромбосана и блокированием адгезивных молекул; 2) снижение концентрации провоспалительных белков (брадикинина, фибриногена) и др.; 3) снижение тромбогенного потенциала эндотелия; 4) активация системы фибринолиза посредством активации плазминогена; 5) снижение выработки фибрина и расщепление уже образовавшихся тромбов [41, 46, 48–51].

Доказана эффективность СЭТ при антифосфолипидном синдроме. Происходит снижение титра антифосфолипидных антител, расщепление и удаление иммунных комплексов и, следовательно, длительное уменьшение их концентрации в сыворотке крови [52, 53]. Рекомендуемая схема лечения: Вобэнзим в дозе 7 таблеток 3 раза в день перорально в течение 1 недели, затем по 5 таблеток 3 раза в день последующие 3 недели. Повторные курсы необходимы во II и III триместрах беременности.

Важным является обнаруженное в последнее время свойство ферментов прерывать (уменьшать) передачу факторов резистентности (плазмид антибиотикоустойчивости) внутри микробных биопленок

Таким образом, коррекция урогенитальной эндогенной инфекции и дисбиоза влагалища как начального этапа ее формирования должна быть своевременной и адекватной с использованием всего арсенала современных лекарственных средств, включающих этиотропные препараты и препараты патогенетической терапии (в т. ч. ферментные), что позволит предотвратить прогрессирование инфекционного процесса и, как следствие, возникновение различных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. *Вестник Уральской медицинской академической науки*, 2009, 2: 35-39.
- Ришук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 76 с.
- Ришук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А., Мирский В.Е., Дудниченко Т.А., Мельникова С.Е. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса. Учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. 60 с.
- Гинекология: Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.
- Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.: БИНОМ, 2008. 192 с.
- Ришук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению. *TERRA MEDICA*, 2015, 4(82): 4-15.
- Ришук С.В., Татарова Н.А., Айрапетян М.С. Эндогенная микробиота влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции. *Гинекология*, 2014, 5(16): 31-40.
- Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. 23 с.
- Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006. 176 с.
- Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012. 472 с.
- Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н., Муравьева В.В., Акирская А.С. Поиск лизогенных штаммов вагинальных лактобацилл. Материалы международной научно-практической конференции «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности». Т. I. Ульяновск. ГСХА им. П.А. Столыпина. 2013: 69-73.
- Ришук С.В., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и ее нарушение. Диагностика и принципы коррекции. *TERRA MEDICA*, 2014, 2: 9-21.
- Ришук С.В., Костючек Д.Ф. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Медицинская пресса, 2005. 272 с.
- Amirshahi A, Wan C, Beagley K, Latter J, Symonds I, Timms P. Modulation of the Chlamydia trachomatis in vitro transcriptome response by the sex hormones estradiol and progesterone. *BMC Microbiology*, 2011, 11: 7-9.
- Ришук С.В. Аберрантные формы хламидий как общепатологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения. *TERRA MEDICA*, 2013, 2: 9-21.
- Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Витвицкая Ю.Г. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика). Пособие для врачей. М.: 2009.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е., Айламазан Э.К., Савичева А.М. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. Москва, 2011. 25 с.
- Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*, 2010, 11: 488.
- Datcu R, Gesink D, Mulvad G, Montgomery-Andersen R, Rink E, Koch A et al. Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 480.
- Bautista CT, Wurapa E, Saterren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*, 2016, 3: 4.
- Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции: учебное пособие. М.: Издательский дом «АКТЕОН», 2011. 72 с.
- Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А., Саркисов С.Е., Макаров О.В., Коршунова О.В. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: учебное пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ. 1999. 80 с.
- Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Вагинальная микроэкологическая система в норме и патологии. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*, 2014, 1: 12. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-1/Articles/Bondarenko%20VM-Bondarenko%20KR-2014-1.pdf>).
- Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Эндотоксинемия в акушерско-гинекологической практике. *TERRA MEDICA*, 2014, 2: 4-8.
- Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у женщин при бактериальном вагинозе. *Журн. микробиол.*, 2009, 5: 57-61.
- Энукидзе Г.Г. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе женского бесплодия на фоне хронических гинекологических воспалительных заболеваний. *Мед. помощь*, 2007, 6: 23-26.
- Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. *Успехи соврем. биол.*, 2003, 123(1): 31-40.
- Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Еникеев А.Н., Бондаренко В.М. Системная эндотоксинемия как патогенетический фактор осложнения беременности. *Журн. микробиол.*, 2012, 5: 16-21.
- Субханкулова С.Ф., Габидулина Р.И., Газизов Р.М., Зинкевич О.Д., Сафина Н.А., Субханкулова А.Ф. Взаимосвязь состояния микробиоценоза толстого кишечника с выраженностью системной эндотоксинемии и антиэндотоксиновой защиты у беременных с абстационным синдромом. *Казан. мед. журн.*, 2008, 89(2): 163-166.
- Girard S, Tremblay L, Lepage M, Sébire G. IL-1 receptor antagonist protects against placental and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. *J. Immunol*, 2010, 184(7): 3997-4005.
- Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолина Л.А. Роль системной эндотоксинемии в патогенезе гестоза. *Вестн. ПИМУ*, 2013, 3: 40-43.
- Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинемии. *Лечение и профилактика*, 2012, 2(3): 70-76.
- Feng SY, Samarasinghe T, Phillips DJ, Alexiou T, Hollis JH, Yu VY et al. Acute and chronic effects of endotoxin on cerebral circulation in lambs. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010, 298(3): 760-766.
- Zhao L, Chen YH, Wang H, Ji YL, Ning H, Wang SF et al. Reactive oxygen species contribute to lipopolysaccharide-induced teratogenesis in mice. *Toxicol. Sci.*, 2008, 103: 149-157.
- Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. М.: «Триада-Х», 2004. 144 с.
- Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. Профилактика и лечение невынашивания беременности. Учебное пособие. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 73 с.
- Долгих Т.И., Кадцына Т.В., Проданчук Е.Г. Оценка системы гемостаза у беременных с врожденными пороками развития плода при наличии активного течения герпес-вирусных инфекций. *Международный научно-исследовательский журнал*, 2012, 5(3): 66-68.
- WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Edited by M. Unemo, R. Ballard, C. Ison, D. Lewis, F. Ndowa, R. Peeling. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2015.
- Ришук С.В., Важбин Л.Б., Ахунова Н.Р., Полянская А.А. Презентация Методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*, 2014, 4. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2014-4/Articles/Rishchuk%20et%20al-2014-4.pdf>.
- Гриценко В.А., Ришук С.В., Важбин Л.Б., Ахунова Н.Р., Полянская А.А. Презентация методических рекомендаций ВОЗ по трихомонадной инфекции с комментариями авторов. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*, 2015, 1. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/VAG-2015-1.pdf>.
- Стернин Ю.И., Михайлов И.Б. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии: пособие для врачей. СПб.: ИнформМед, 2010. 32 с.
- Стернин Ю.И. Избранные вопросы системной энзимотерапии: монография. Под ред. академика РАНМ В.И. Мазурова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед, 2013. 116 с.
- Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. *Цитокины и воспаление*, 2004, 3(3): 48-53.
- Menzel E, Runge S. Enzyme als Immunomodulatoren. *Allgemeinmedizin*, 1990, 19(1): 140-143.
- Kolomojts MI, Shorikov II. The effect of the preparation Wobenzym on the antioxidant protection indices and on the functional – morphological properties of the erythrocytes in a toxic lesion of the liver. *Lik Sprava (Ukraine)*, 1999, 5: 124-128.
- Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. Киев: «Морион», 2000. 320 с.
- Каганова М.А. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний придатков матки, пути их коррекции. Самара, 2007: 24.
- Guggenbichler J.P. Wobenzym und WOBEMUGOS wirken thrombolytisch. In: Systemische Enzymtherapie, 3. Arbeitsstagung, Hamburg, 1987.
- Guggenbichler J.P. Einfluss hydrolytischer Enzyme auf Thrombusbildung und Thrombolysse. *Med. Welt*, 1988, 39: 277.
- Inderst R. Systemische Enzymtherapie. *Apoth. J.*, 1992: 52.
- Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике: пособие для врачей. СПб., 2005. 92 с.
- Шаповалова Е.А., Комаров Е.К., Зубжицкая Л.Б. Антифосфолипидный синдром и заболевания щитовидной железы у беременных. Актуальные проблемы современной эндокринологии: сб. трудов. СПб., 2001: 414.
- Шаповалова Е.А., Сельков С.А., Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Системная энзимотерапия привычного невынашивания беременности, связанного в антифосфолипидным синдромом. Системная энзимотерапия в гинекологии. СПб.: Человек, 2002: 41-54.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА/ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

На долю воспалительного хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли приходится 60–65% всех случаев хронического простатита. Этиология хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли продолжает оставаться до конца не изученной. Основной целью клинического обследования является исключение возможных органических урологических заболеваний. Воспалительный хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли характеризуются воспалительной реакцией в секрете предстательной железы при отсутствии бактерий в диагностическом титре в моче и секрете простаты. Ингибиторы циклооксигеназы-2 уменьшают содержание простагландинов в сперме и моче, болевые ощущения и отек предстательной железы. Применение нимесулида у больных данной категории позволяет устранить тазовые боли, улучшить кровоток в предстательной железе при низком проценте нежелательных явлений.

Ключевые слова: абактериальный простатит, тазовая боль, воспаление, простагландины, циклооксигеназа, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид.

A.D. KAPRIN, MD, Prof., RAS Corresponding Member, A.A.KOSTIN, MD, Prof., S.V. POPOV, PhD in medicine

National Medical Research X-ray Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN THERAPY OF CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS/SYNDROME OF CHRONIC PELVIC PAIN

The inflammatory chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome accounts for 60-65% of all cases of chronic prostatitis. The etiology of the chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome remains unstudied to the full. The major objective of clinical study is to rule out possible organic urologic diseases. The inflammatory chronic abacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is characterized by the inflammatory reaction in the prostate secretion in absence of bacteria in the diagnostics titer in the urine and the prostate secretion. Cyclogenase-2 inhibitors reduce the content of prostaglandins in the sperm and urine, pain sensation and edema of the prostate gland. Use of nimesulide in patients of this category allows removing pelvic pains, increasing blood flow in the prostate gland at low percentage of adverse events.

Keywords: abacterial prostatitis, pelvic pain, inflammation, prostaglandins, cyclooxygenase, non-steroid anti-inflammatory drugs, nimesulide.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит (ХП) – заболевание, характеризующееся клиническими и/или лабораторными симптомами воспаления/инфекционного процесса в предстательной железе, относится к числу распространенных урологических заболеваний мужчин репродуктивного возраста. От 8 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет страдают ХП [1].

В 1995 г. в ходе рабочего совещания по простатиту Национальным Институтом Здоровья США была разработана классификация этого заболевания, согласно которой выделяют следующие формы:

1. Острый бактериальный простатит (категория I).
2. Хронический бактериальный простатит (категория II).
3. Хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли (категория III).

3.1. Воспалительный (категория III A).

3.2. Невоспалительный (категория III B).

4. Асимптоматический воспалительный простатит (категория IV).

При определении частоты различных форм ХП большинством специалистов показано, что на долю воспалительного хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ) приходится 60–65% всех случаев, около 30% больных страдают невоспалительным ХАП/СХТБ, в то время как 5–10% – хроническим бактериальным простатитом (ХБП) [2, 3].

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА ХАП/СХТБ

Этиология ХАП/СХТБ продолжает оставаться предметом дискуссий. Высказываются предположения о суще-

ственной роли интрапростатического рефлюкса мочи в развитии воспалительного ХАП/СХТБ. Возможной причиной невоспалительного ХАП/СХТБ считается дисфункция мочевого пузыря, пусковым механизмом которой являются инфекции, оперативные вмешательства и травмы, а также психологические факторы. Такая дисфункция при спазме наружного сфинктера уретры или функциональной обструкции приводит к повышению внутриуретрального давления, турбулентности потока мочи и уретропростатическому рефлюксу при мочеиспускании. Рефлюксу также способствует анатомическое расположение периферических протоков простаты, впадающих в уретру под прямым углом [4]. Рефлюкс мочи с кислой реакцией в протоки предстательной железы способен привести к развитию асептического химического воспаления, при котором происходит повышение плотности чувствительных нервных волокон типа С за счет активации фактора роста нервов. Стимуляция таких нервных волокон может приводить к сознательному восприятию боли.

Симптомами ХП являются боли в тазовой области, расстройства мочеиспускания и эякуляции (табл. 1).

Таблица 1. Симптомы хронического простатита

Боли в тазовой области	Расстройства мочеиспускания	Расстройства эякуляции
<ul style="list-style-type: none"> • В промежности • В половом члене • В мошонке • В паховой области • Над лонем • В прямой кишке • В крестце 	<ul style="list-style-type: none"> • Учащенное мочеиспускание • Неполное опорожнение мочевого пузыря • Слабая или прерывистая струя мочи • Боль или ее усиление во время мочеиспускания 	<ul style="list-style-type: none"> • Боли во время или после эякуляции • Гемоспермия

Основной целью клинического обследования является исключение возможных органических заболеваний, в частности инфекций верхних мочевых путей, хронического эпидидимита и других. Дифференциальный диагноз проводят с разными инфекционными и неинфекционными заболеваниями, имеющими сходную симптоматику с ХАП/СХТБ. Наиболее актуальна дифференциальная диагностика с раком и гиперплазией простаты, раком мочевого пузыря, аноректальными расстройствами, интерстициальным циститом, камнями мочеточников, тазовым миофасцитом, паховой грыжей и дорсопатией.

Диагностический алгоритм лабораторных исследований при ХАП/СХТБ включает в себя общий анализ мочи, исключение атипичной внутриклеточной инфекции методом полимеразной цепной реакции, микроскопию секрета простаты, бактериологическое исследование (посев) трех порций мочи и секрета простаты (четырехстаканный тест Meares-Stamey).

Особое место в лабораторной диагностике ХП принадлежит микробиологическому исследованию – четырехстаканному локализационному тесту, предложенному в 1968 г.

Meares и Stamey. Количественные посевы первой и второй порции мочи выявляют бактерии в уретре и мочевом пузыре, в то время как при посевах секрета простаты и порции мочи после взятия секрета (третьей порции мочи) выявляют флору простаты [2]. Десятикратное и более увеличение уровня бактерий в секрете простаты или третьей порции мочи по сравнению с первой или второй порциями мочи свидетельствует о ХБП. При ХАП/СХТБ бактерии в диагностическом титре в моче и секрете предстательной железы не выявляются. Воспалительный ХАП/СХТБ, так же как и ХБП (в отличие от невоспалительного ХАП/СХТБ), характеризуется воспалительной реакцией в секрете предстательной железы (при микроскопии – более 10 лейкоцитов в поле зрения). Таким образом, тест Meares – Stamey не только подтверждает диагноз ХБП, но и на основании обнаружения лейкоцитов в секрете простаты разграничивает воспалительный и невоспалительный синдром хронической тазовой боли (табл. 2).

При помощи трансректального ультразвукового исследования при ХП выявляют структурные изменения предстательной железы: очаги склероза, камни, кисты, а также с определенной долей уверенности дифференцируют простатитотгиперплазии и рака простаты. Ультразвуковыми признаками ХП являются увеличение объема простаты, наличие диффузной или очаговой гиперэхогенности, эхо-позитивных образований с акустической дорожкой (камни). Следует отметить, что вышеуказанные признаки не могут точно характеризовать заболевание и их значение следует оценивать только в комплексе с результатами клинко-лабораторного обследования. Трансабдоминальную ультрасонографию используют преимущественно для определения остаточной мочи.

Исследования функционального состояния мочевого пузыря проводят у больных ХП с расстройствами мочеиспускания. При урофлоуметрии у больных с ХП можно обнаружить снижение максимальной и средней объемных скоростей потока мочи. Для установления причины расстройств мочеиспускания, в частности инфравезикальной обструкции, а также для исключения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря таким больным проводят

Таблица 2. Интерпретация результатов теста Meares – Stamey

Форма хронического простатита	Секрет простаты		Третья порция мочи (после массажа простаты)	
	Количество лейкоцитов, ув. × 400	Результаты посева	Количество лейкоцитов, ув. × 400	Результаты посева
ХБП	>10	+	+	+
Воспалительный ХАП/СХТБ	>10	-	+	-
Невоспалительный ХАП/СХТБ	<10	-	-	-

* Разность между числом лейкоцитов в третьей порции мочи и второй порции мочи ≥ 10.

уродинамическое исследование. Для оценки состояния периферической иннервации мышц тазового дна и диагностики дисфункций тазового дна – возможных предвестников ХАП/СХТБ – используют электромиографию.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

Лечение ХП и в настоящее время продолжает оставаться трудной задачей. Это объясняется склонностью заболевания к длительному и упорному, рецидивирующему течению. При выборе метода терапии врач должен учитывать не только форму ХП, но и наличие ответа на предшествующее лечение. Разъяснительная беседа врача с больным должна проходить с учетом необходимости его психологической поддержки. Из общих рекомендаций ведущими являются: регулярная половая жизнь, исключение острых блюд, алкоголя, переохлаждения, а также ограничение употребления пищи вечером, необходимость прогулки до и после сна и др.

На сегодняшний день подходы к лечению ХАП/СХТБ продолжают оставаться большей частью эмпирическими, а значит, дискуссионными.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ХАП/СХТБ

Назначение антимикробной терапии фторхинолоном ex juvantibus в течение 2 нед. больным с воспалительным ХАП/СХТБ осуществляют с надеждой на избавление от скрытой атипичной или не обнаруженной по тем или иным причинам бактериальной инфекции. В случае эффективности этой терапии ее продлевают до 4–6 нед. При сохранении симптомов от продолжения антимикробной терапии отказываются.

При определении частоты различных форм ХП большинством специалистов показано, что на долю воспалительного хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли приходится 60–65% всех случаев, около 30% больных страдают невоспалительным ХАП/СХТБ, в то время как 5–10% – хроническим бактериальным простатитом

В течение длительного времени для лечения ХАП/СХТБ широко используются $\alpha 1$ -адреноблокаторы, которые при продолжительном приеме существенно уменьшают боль в тазовой области, увеличивают максимальную объемную скорость потока мочи (по данным урофлоуметрии) и улучшают качество жизни больных [2]. Действие этих препаратов основано на блокировании постсинаптических нервных путей. Эффективность лечения $\alpha 1$ -адреноблокаторами оценивают при помощи шкалы симптомов ХП (NIH-CPSI) и по динамике показателей урофлоуметрии.

Особое место в лечении ХАП/СХТБ принадлежит **нестероидным противовоспалительным препаратам**. Основным механизмом фармакологического действия

нестероидных противовоспалительных препаратов является блокада циклооксигеназы – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландин, простациклин и тромбоксан. В настоящее время идентифицированы две изоформы циклооксигеназы: первая и вторая. Первая изоформа в различном количестве присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих гомеостаз. Вторая изоформа в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень повышается при тканевом повреждении и воспалении.

Диагностический алгоритм лабораторных исследований при ХАП/СХТБ включает в себя общий анализ мочи, исключение атипичной внутриклеточной инфекции методом полимеразной цепной реакции, микроскопию секрета простаты, бактериологическое исследование (посев) трех порций мочи и секрета простаты (четырехстаканный тест Meares-Stamey)

Ингибция циклооксигеназы-2 является важным механизмом противовоспалительной и анальгетической активности этих препаратов [5]. Терапевтический эффект этих препаратов обусловлен уменьшением синтеза простагландинов, индуцирующих развитие асептического воспаления, а также снижением образования интерлейкина-6 и ингибированием фактора активации тромбоцитов, что обуславливает ликвидацию или уменьшение воспалительной реакции в очаге воспаления и улучшение кровотока [2, 6]. Известно, что ингибиторы циклооксигеназы-2 оказывают положительное действие при продолжительном лечении ряда хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и остеоартрит, в связи с этим многие практикующие урологи применяют эти средства для лечения больных ХП. Ингибиторы циклооксигеназы-2 уменьшают содержание простагландинов в сперме и моче, болевые ощущения и отек предстательной железы [6].

Общепризнанным эталоном при изучении терапевтического потенциала и безопасности как новых, так и старых представителей нестероидных противовоспалительных препаратов считается диклофенак – неселективный представитель данной группы лекарственных средств, являющийся производным фенилуксусной кислоты. Следует отметить, что апробация диклофенака была проведена практически во всех областях клинического применения нестероидных противовоспалительных препаратов [5]. Ткачук В.Н. и соавт. исследовали эффективность и безопасность диклофенака в дозе 100 мг/сут при лечении 39 больных ХАП с выраженным болевым синдромом. Данный препарат назначали на 15–20 дней в режиме монотерапии. После лечения отмечено значительное снижение выраженности болевого синдрома, а у 23 больных (58,9%) – исчезновение боли к концу терапии. Средний суммарный балл боли (по шкале NIH в модифи-

кации Лорана О.Б. и Сегала А.С.) до лечения составлял $13,05 \pm 0,27$, а после – $2,94 \pm 0,04$. Отмечено также и существенное улучшение качества жизни – с $10,96 \pm 0,09$ перед терапией до $2,15 \pm 0,03$ после лечения. У больных после лечения также наблюдали улучшение васкуляризации предстательной железы. Нежелательные эффекты такой терапии были незначительными. Только 3 больных беспокоило чувство тяжести в подложечной области, не потребовавшее отмены препарата. Эффект от проведенного лечения сохранялся не более 3–6 месяцев [2].

Возможной причиной невоспалительного ХАП/СХТБ считается дисфункция мочевого пузыря, пусковым механизмом которой являются инфекции, оперативные вмешательства и травмы, а также психологические факторы

Одним из наиболее изученных в урологической практике селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 является нимесулид из класса сульфонамидов (рис.).

Данный препарат оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Обратимо ингибирует образование простагландина Е2 в очаге воспаления и в восходящих путях ноцицептивной системы, в том числе в путях проведения болевых импульсов спинного мозга. Уменьшение концентрации простагландина Е2 ведет к снижению степени активации простаноидных рецепторов ЕР-типа, что предопределяет анальгетический и противовоспалительный эффекты препарата [6].

Canale D. и соавт. (1993) обнаружили, что нимесулид за короткое время уменьшал симптомы ХП: дизурию (исчезнувшую у 66% больных), затрудненное мочеиспускание и боль при эякуляции. В другом исследовании этих же авторов установлено, что эффективность кетопрофена, вводимого в прямую кишку, была значительно скромнее, чем нимесулида (оба препарата назначали в виде суппозиториев) [7]. В 2004 г. Неймарк А.И. и соавт. представили результаты применения нимесулида в лечении 46 больных ХАП/СХТБ в возрасте от 24 до 52 лет. Целью исследования стала оценка влияния нимесулида на интенсивность боли при ХАП/СХТБ. Нимесулид назначали в дозе 100 мг 2 р/сут в течение 15–20 дней. Эффективность лечения болевого синдрома в зависимости от его продолжительности составила в среднем 77,5%. Кроме этого, отмечено улучшение кровотока в предстательной железе (по данным доплерографии) у большинства больных. Все пациенты отметили изменение качества жизни в лучшую сторону. Нежелательные явления в виде чувства тяжести в подложечной области отметили лишь 3 пациента. Полученные результаты оказались стойкими по истечении 3 последующих месяцев наблюдения. Таким образом, применение

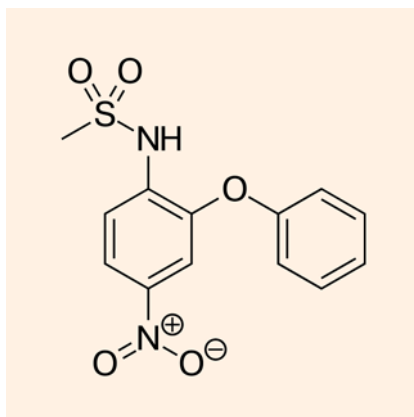
данного препарата у больных ХАП/СХТБ позволило устранить тазовые боли при низком проценте нежелательных явлений [8].

На сегодняшний день российский опыт применения различных генериков нимесулида формирует положительную оценку этого препарата. Терапевтические достоинства различных генериков нимесулида в настоящее время изучены в серии достаточно крупных отечественных постмаркетинговых исследований [5].

Одним из широко доступных и популярных на российском рынке генериков нимесулида является препарат Нимесан, биоэквивалентность которого была подтверждена в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном исследовании с оригинальным препаратом. Нимесан оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, а также подавляет агрегацию тромбоцитов, высвобождение гистамина и ингибирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. Обладает также антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических про-

дуктов распада кислорода. Активирует глюкокортикоидные рецепторы, что также усиливает его противовоспалительное действие. Таблетки Нимесана имеют уникальную треугольную форму, риску и легко делятся. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 1–2 ч, а 98% дозы выводится с мочой в течение 24 ч. Эффективность и безопасность данного препарата в сочетании с удобством формы и доступностью цены обуславливают возможность его успешного применения в терапии ХАП/СХТБ.

Рисунок. Химическая структура нимесулида



Canale D. и соавт. (1993) обнаружили, что нимесулид за короткое время уменьшал симптомы ХП: дизурию (исчезнувшую у 66% больных), затрудненное мочеиспускание и боль при эякуляции. В другом исследовании этих же авторов установлено, что эффективность кетопрофена, вводимого в прямую кишку, была значительно скромнее, чем нимесулида (оба препарата назначали в виде суппозиториев)

Результаты североамериканского выборочного, с наличием контрольной группы, исследования, сравнившего рофекоксиб – селективный ингибитор циклооксигеназы-2 с плацебо, показали, что лечение этим препаратом оказалось эффективным в отношении уменьшения тазовой боли и улучшения качества жизни мужчин с ХАП/СХТБ по сравнению с плацебо. Однако только у очень

немногих пациентов было отмечено полное исчезновение симптомов [9].

Одним из широко доступных и популярных на российском рынке генериков нимесулида является препарат Нимесан, биоэквивалентность которого была подтверждена в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном исследовании с оригинальным препаратом

Таким образом, эффективность различных противовоспалительных препаратов определяет возможность их применения при ХАП/СХТБ, однако на сегодняшний день очевидна необходимость дальнейших клинических исследований описанной группы препаратов у данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вопросы этиологии, патогенеза и лечения ХАП/СХТБ являются до конца не изученными и дискуссионными. В течение продолжительного времени в комплексной терапии данного заболевания успешно используются нестероидные противовоспалительные препараты, относящиеся к ингибиторам циклооксигеназы-2. По данным ряда клинических исследований, такие препараты уменьшают содержание простагландинов в сперме и моче, болевые ощущения в тазовой области и отек предстательной железы (по данным ультразвукового исследования), что обуславливает возможность их дальнейшего успешного применения у данной категории больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Интегративная урология. Под ред. Глыбочко П.В., Аляева Ю.Г. М.: Медфорум, 2014. 432 с.
2. Ткачук В.Н. Хронический простатит. М.: МДВ, 2006. 112 с.
3. Комяков Б.К., Назаров Т.Х., Ризоев Х.Х. Хронический обструктивный простатит. СПб.: Русская коллекция, 2016. 111 с.
4. Richard G., Batstone D., Doble A. Chronic prostatitis. *Curr Opin Urol*, 2003, 13: 23-29.
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 168 с.
6. Hochreiter WW. Anti-Inflammatory Therapies for Chronic Prostatitis. *Curr Opin Urol*, 2003, 2: 30-33.
7. Canale D, Scaricabarozzi I, Giorni P. Use of a novel non-steroid anti-inflammatory drug, nimesulide, in the treatment of abacterial prostatovesiculitis. *Andrologia*, 1993, 25: 163-166.
8. Неймарк А.И., Яковец Я.В., Алиев Р.Т. Опыт использования найза (нимесулид) в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом с синдромом хронической тазовой боли. *Урология*, 2004, 5: 31-34.
9. Nickel JC, Downey J, Johnston B et al. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J. Urol.*, 2001, 165: 1539-1544.

НИМЕСАН® 5 : 0 БОЛЬ

**ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР
ПРИ ВОСПАЛЕНИИ
И БОЛИ**



НИМЕСАН®

Нимесулид таблетки 100 мг №20

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риску, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией
обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»:
Тел./факс: +7 (495) 646-22-25



* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз

** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

РЕКЛАМА

Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения

САМОКОНТРОЛЬ – ЕЩЕ РАЗ О САМОМ ВАЖНОМ

Сахарный диабет (СД) – это сложное заболевание, ключевым компонентом которого является дисгликемия, приводящая к развитию поздних осложнений. Необходимым условием достижения гликемического контроля в условиях повседневной жизни является проведение самоконтроля глюкозы крови. Однако для команды «доктор – пациент» определение цели самоконтроля представляется непростой задачей. Для ее решения было проведено множество рандомизированных контролируемых исследований, а их анализ спровоцировал ряд новых вопросов. Бесспорным остается, что самоконтроль помогает в достижении длительного гликемического контроля у пациентов с СД2, способствует предотвращению развитию острых и поздних диабетических осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, гипергликемия, самоконтроль, система для измерения уровня глюкозы крови.

T.A. MELESHKEVICH, PhD in medicine, M.E. SHEVCHENKO, E.I. LUCHINA, P.S. POPOV, G.A. SLONIMSKAYA
Semashko Central Clinical Hospital No. 2 of RZD OJSC, Federal Bureau of Medical and Social Expertise
SELF-CONTROL – ONCE MORE ABOUT THE MOST IMPORTANT THINGS

Diabetes mellitus (DM) is a complex disease the key component of which is dysglycemia leading to development of late complications. The necessary condition to achieve the glycemic control in conditions of day-to-day life is blood glucose self-control. But for the team doctor-patient determination of the self-control aim is not a simple task. For its solution a variety of randomized controlled studies were conducted and their analysis provoked a number of new issues. The indisputable fact is that self-control helps in achievement of the long-term glycemic control in patients of DM2, contributes to prevention of acute and late diabetic complications development.

Keywords: diabetes mellitus, hypoglycemia, hyperglycemia, self-control, system to measure the blood glucose level.

Сахарный диабет является хроническим, многофакторным заболеванием, которое вследствие своих осложнений может привести к инвалидизации человека. По данным ВОЗ, в 2013 г. в мире насчитывалось 382 млн больных сахарным диабетом, а к 2035 г. ожидается увеличение числа пациентов до 582 млн. Неслучайно 20 декабря 2006 г. ООН официально признала СД пандемией мира.

Сахарный диабет – это сложное заболевание, ключевым компонентом которого является дисгликемия (гипер- и/или гипогликемия), приводящая к развитию поздних осложнений: микроангиопатий (ретинопатия, нефропатия); макроангиопатий (инфаркт миокарда, инсульт) и нейропатий (центральной, автономной, периферической). Не сам сахарный диабет, а его осложнения влияют на качество жизни пациентов, их социальную адаптацию и часто приводят к необратимой потере трудоспособности.

Исходя из патогенеза заболевания, важнейшей целью лечения сахарного диабета является устранение дисгликемии. Несмотря на то что на протяжении длительного времени приоритетным считалась коррекция гипергликемии как основного фактора в лечении СД, в настоящее время все большее значение придается риску развития гипогликемических состояний как независимому предиктору ССЗ и поздних осложнений диабета. В исследованиях с участием пожилых пациентов была продемонстрирована прямая связь между наличием и частотой гипогликемий и смертностью.

Основным параметром метаболического контроля является гликированный гемоглобин (HbA1c), который

представляет собой усредненный по времени интегральный показатель концентрации глюкозы за 3 месяца, предшествующих его измерению. Однако не следует забывать о том, что за HbA1c стоят значения препрандиальной (перед приемом пищи) и постпрандиальной (после приема пищи) гликемии, и этот показатель не отражает всех наблюдаемых значений гликемии в течение 2–3 месяцев.

Результаты метаанализа 10 исследований, которые включили более 7 тыс. больных СД, показали, что повышение HbA1c сопряжено с возрастанием риска развития всех осложнений заболевания на 21%, сердечно-сосудистых – на 18%, инфаркта миокарда – на 13%, инфаркта миокарда со смертельным исходом – на 16%, инсульта – на 17%, поражения периферических сосудов – на 28% [4].

В исследовании UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) было показано, что снижение уровня HbA1c на 0,9% (с 7,9 до 7%) приводило к снижению частоты развития микро- и макрососудистых осложнений. Дополнительный анализ результатов UKPDS показал, что снижение HbA1c на 1% приводит к уменьшению риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 14%, а фатального и нефатального инсульта – на 12% [18]. Однако интенсивная терапия СД, направленная на достижение нормогликемии, чревата повышенным риском развития гипогликемических состояний. Проблема гипогликемий возникла с начала использования инсулина (1922), и изучение влияния гипогликемических состояний на прогноз заболевания продолжается по настоящее время.

Гипогликемия – уровень глюкозы плазмы $< 2,8$ ммоль/л, сопровождается клинической симптоматикой, или $< 2,2$ ммоль/л независимо от симптомов.

Однако мероприятия по купированию гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, рекомендуют начинать при уровне глюкозы плазмы $< 3,9$ ммоль/л [1]. При этом рабочая группа Американской диабетической ассоциации (ADA) определяет гипогликемию как «любое снижение уровня глюкозы крови, которое может принести потенциальный вред» с порогом для глюкозы плазмы крови $< 3,9$ ммоль/л, с симптомами или без них в результате физиологической активации нейроэндокринной контррегуляции, которая является поведенческой защитной реакцией при быстрой утилизации углеводов [5].

Частота развития гипогликемических состояний зависит от активности и агрессивности используемой сахароснижающей терапии и, по данным различных клинических исследований, колеблется от 0,7% (ADVANCE) до 12% (VADT). К примеру, в исследовании VADT гипогликемия, наряду с уровнем гликозилированного гемоглобина, ЛПНП, возрастом больных и предшествующими кардиоваскулярными событиями, в наибольшей степени ассоциировалась с высоким риском смерти больных СД 2-го типа [5]. Выраженные гипогликемические реакции являются одним из основных предикторов инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти от всех причин.

Исследование ACCORD показало, что общий показатель смертности у больных СД 2-го типа без гипогликемических эпизодов составляет 1,2%, а при их наличии – 3,3% [2]. Исследование NICE SUGAR продемонстрировало, что поддержание более жесткого контроля гликемии (целевой уровень 4,5–6,1 ммоль/л) в условиях отделений неотложной терапии сопровождается увеличением показателя смертности [4].

Повторные эпизоды гипогликемий повышают риск развития деменции. Данные последних лет свидетельствуют о способности острой гипогликемии провоцировать гемодинамические и гемореологические сдвиги, развивающиеся на фоне эндотелиальной дисфункции, присущей СД, путем активации контринсулярной и симпатoadреналовой систем. Высвобождение большого количества катехоламинов также увеличивает вязкость крови, потенцируя гиперкоагуляцию. Возникающие изменения регионарного кровотока могут провоцировать миокардиальную или церебральную тканевую ишемию, вызывая инфаркт миокарда или инсульт, сердечную недостаточность. Увеличение концентрации катехоламинов в ответ на гипогликемию провоцирует снижение уровня калия в плазме, что может отражаться на ЭКГ в виде удлинения интервала QT, увеличения его дисперсии, и потенциально может привести к возникновению аритмий, в т. ч. жизнеугрожающих [4].

В настоящее время особое внимание уделяется выраженности колебаний уровня глюкозы крови как фактору, ведущему к ухудшению прогноза СД и прогрессированию его осложнений. Имеются данные, что именно вари-

абельность гликемии в большей степени влияет на развитие поздних осложнений СД независимо от достигнутого уровня HbA1c [7]. Достаточно хорошо изучены механизмы отрицательного воздействия выраженной вариабельности гликемии на течение СД. Установлено, что, наряду с избыточным гликозилированием белков вследствие хронической гипергликемии, осложнения СД 2-го типа развиваются под влиянием окислительного стресса, активация которого в большей степени зависит от колебаний уровня глюкозы крови. Необходимым условием достижения гликемического контроля в условиях повседневной жизни является проведение самоконтроля глюкозы крови, осуществляемого пациентом самостоятельно с применением портативных глюкометров.

Говоря о самоконтроле, мы имеем в виду не хаотичное измерение глюкозы крови, а именно системный структурированный индивидуальный подход к самоконтролю глюкозы крови (СГК), который позволяет выявить значительные колебания гликемии в течение всего дня [10]. Роль СГК в лечении СД неуклонно растет. Дополнительно установлено, что СГК помогает в достижении длительного гликемического контроля у пациентов с СД2 [11], способствует предотвращению развития острых и поздних осложнений диабета, а также мотивирует пациентов обращать больше внимания на возможность возникновения гипогликемических состояний [12].

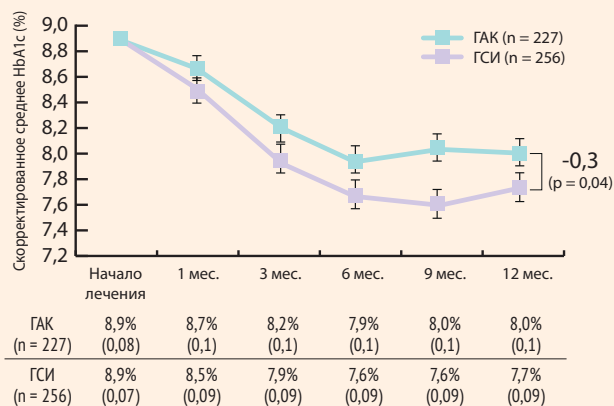
Не сам сахарный диабет, а его осложнения влияют на качество жизни пациентов, их социальную адаптацию и часто приводят к необратимой потере трудоспособности

В руководствах по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, выпущенных Европейским кардиологическим обществом (European Society of Cardiology – ESC) и Европейской Ассоциацией по изучению Диабета (European Association for the Study of Diabetes (EASD)), СГК официально признан одним из ведущих компонентов комплексного подхода к снижению кардиоваскулярных рисков у пациентов с диабетом [13].

Однако анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований в 2012 г. спровоцировал ряд новых вопросов. Его результаты дали основание экспертам Кокрановского сотрудничества сделать вывод о том, что доказанная эффективность самоконтроля глюкозы, присущая сахарному диабету 1-го типа, не распространяется на пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без инсулинотерапии. Данные исследования показали, что у пациентов со стажем СД2 > 1 года в течение первых шести месяцев наблюдения выявлено статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,3% на фоне регулярного проведения СГК. Однако при наблюдении до 12 мес. статистически значимого снижения HbA1c (0,1%) не обнаружено. У пациентов с впервые выявленным СД2 при годичном наблюдении отмечено достоверно значимое снижение HbA1c на 0,5% [8].

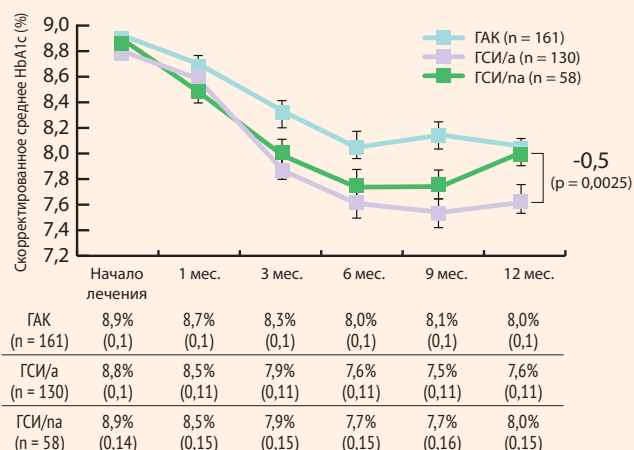
Рисунок. Результаты исследования STeP (структурированный подход к проведению самоконтроля)

А. ИТТ-анализ: среднее (\pm CO) значение HbA1c в течение 12 мес. у пациентов с диабетом 2-го типа, не принимающих инсулин, в соответствии с группами рандомизации



ГАК – группа активного контроля; ГСИ – группа системного исследования

В. Анализ в соответствии с протоколом: среднее (\pm CO) значение HbA1c в течение 12 мес. у пациентов с диабетом 2-го типа при сравнении пациентов из группы ГАК с пациентами из группы ГСИ, соблюдающими протокол (ГСИ/а), и пациентами из группы ГСИ, не соблюдающими протокол (ГСИ/на)



При этом следуют учесть, что:

■ Авторы данного обзора из 1 153 исследований включили только 32, посчитав их потенциально подходящими. Впоследствии в метаанализ было включено 6 новых исследований, в то время как 26 из них не стали рассматривать, среди последних было исследование SteP [8].

■ Вывод о том, что «при более длительном наблюдении до 12 месяцев статистически значимого снижения HbA1c (0,1%) не выявлено», получен в результате оценки всего 2 клинических исследований (493 человека): DiGEM и ZODIAC-17 [14–15].

В исследовании STeP (структурированный подход к проведению самоконтроля), включавшем пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не получающих инсулинотерапию, было доказано явное преимущество методики анализа семи точек уровня глюкозы крови в течение трех дней до очередного визита к эндокринологу в сравнении с группой активного контроля, членам которой предоставлялась возможность ежеквартального посещения эндокринологического центра, бесплатного определения гликемии, а также обеспечения тест-полосками и диагностики уровня HbA1c (HbA1c – 1,2% в сравнении с 0,9%; $\Delta = 0,3\%$, $p = 0,04$) (рис.) [8].

Крупными исследованиями в области самоконтроля глюкозы крови можно считать рандомизированное клиническое исследование, проведенное в 2004 г. Soumerai и соавт. в США, включившее 3 219 пациентов, часть из которых получали бесплатные глюкометры и показали снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,63% [6], а также метаанализ Sarol и соавт. (2005), 1 307 пациентов, применявших и не применявших методики самоконтроля гликемии, в ходе которого было показано значимое улучшение показателей HbA1c в группе самоконтроля [6].

К аналогичным выводам пришли Weleschen и соавт. в 2005 г. при оценке данных пяти РКИ с участием 1 159 пациентов [9].

В 2009 г. Международная диабетическая федерация (IDF) выпустила клинические рекомендации по проведению самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [16]. Основопологающим моментом составители документа считают необходимость индивидуального подхода к проведению СГК, основной призыв документа: «Самоконтроль гликемии может быть эффективным инструментом в управлении диабетом только при условии использования его результатов врачом и пациентом в изменении образа жизни и лечения». В свою очередь: «Планы самоконтроля должны быть индивидуализированы и обращены к образовательным/поведенческим/клиническим потребностям пациента... и потребностям врача в отношении данных о картине гликемии и с целью мониторинга результата терапевтических решений». При наличии симптомов гипогликемий у пациентов с интеркуррентными заболеваниями, путешествующих и т. п., более частое ежедневное измерение (5–7 раз в день) в течение непродолжительного времени благоприятно действует на компенсацию углеводного обмена. В повседневных условиях достаточно проведения «низкоинтенсивного» самоконтроля с измерением сахара крови 2–3 раза в неделю (как натощак, так и после еды) [5].

Для команды «доктор – пациент» необходимо определить цели самоконтроля глюкозы крови:

1. Оценка эффективности проводимой сахароснижающей терапии и ее коррекция при необходимости.
2. Выявление явных и скрытых (бессимптомных) гипогликемий.
3. Предупреждение гипергликемии, острых осложнений сахарного диабета, прежде всего кетоацидоза, в слу-

чае изменений состояния здоровья, таких как обострение хронических или развитие острых заболеваний.

4. Оценка гликемического контроля при значительном изменении образа жизни пациента (появление новых видов деятельности, изменение рациона питания, путешествия и т. д.).
5. Повышение мотивации пациента к активному вовлечению в процесс лечения.

При проведении самоконтроля при помощи глюкометра необходимо учитывать следующее:

■ Концентрация глюкозы в плазме на 10–15% выше, чем в цельной крови (большинство глюкометров на российском рынке откалиброваны по плазме).

■ Для взятия образца крови при проведении СГК перед проколом пальца необходимо тщательно вымыть и высушить руки, потому как попадание частиц глюкозы (из фруктов, сока, меда или таблеток глюкозы) на пальцы рук может привести к ложнозавышенному результату. Протирание пальца спиртовой салфеткой перед проведением манипуляции не рекомендуется, т. к. спирт, входящий в ее состав, может повлиять на результат измерения.

■ Наиболее информативным является показатель глюкозы крови, полученной из первой капли крови.

■ Внешние условия. Большинство приборов с приемлемой точностью работают при температуре от 10 до 40 °C и влажности 10–90%, на высоте до 3 000 м над уровнем моря.

■ Гематокрит. При низких значениях гематокрита < 30% (анемия, применение диализа) результаты измерения глюкозы крови завышаются, а при высоких показателях > 55% (полицитемия, выраженная дегидратация) занижаются.

■ Очень высокие концентрации холестерина (выше 18 ммоль/л) и триглицеридов (выше 34 ммоль/л) могут привести к занижению уровня глюкозы крови.

■ Концентрация кислорода в крови. При снижении насыщения крови кислородом на фоне сопутствующих состояний, таких как хронические обструктивные заболевания легких или же хроническая сердечная недостаточность, отмечается завышение показателей гликемии, и наоборот: при повышенной оксигенации крови уровень глюкозы в ней может оказаться заниженным [3].

Говоря о самоконтроле, мы имеем в виду не хаотичное измерение глюкозы крови, а именно системный структурированный индивидуальный подход к самоконтролю глюкозы крови, который позволяет выявить значительные колебания гликемии в течение всего дня

Одним из приборов, оптимально сочетающих необходимые условия для самостоятельного мониторинга уровня гликемии, является новая система мониторинга. Она включает тест-полоски с ферментом ФАД – ГДГ и



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

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



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

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

www.remedium.ru

Таблица. Предельно допустимые концентрации восстанавливающих веществ в крови для использования тест-полосок Контур Плюс [20]

Билирубин	>0,9 ммоль/л	Парацетамол	>2,3 ммоль/л
Мочевая кислота	>3,5 ммоль/л	Мальтоза	На измерения не влияет
Аскорбиновая кислота	>0,6 ммоль/л	Галактоза	На измерения не влияет

новым медиатором, разработанными компанией «Байер», и глюкометр, в котором использована мультиимпульсная технология и патентованный алгоритм.

Благодаря отсутствию системы программирования измерительный прибор кодируется автоматически, что упрощает его использование. Патентованный медиатор очень стабилен, что дает возможность тест-полоскам обеспечивать точность измерения при разнообразных условиях хранения. Стабильность гарантирована при диапазоне температур хранения тест-полосок в режиме 0–30 °С. Низкая температура хранения не влияет на результат при условии, что ГК и тест-полоски находились при температуре 5–45 °С непосредственно перед тестированием. Необходимо отметить особую природу фермента, используемого в тест-полосках. Он не только восприимчив исключительно к глюкозе, но и почти не взаимодействует с кислородом и лекарственными средствами, часто содержащимися в крови пациента с диабетом. Известно, что высота над уровнем моря в пределах 6 300 м не оказывает существенного влияния на

результат, а также достаточно высокие концентрации холестерина, триглицеридов, билирубина, мочевой кислоты не изменяют показаний данного глюкометра (табл.). Точность измерений прибора соответствует требованиям действующего международного стандарта ISO 15197-2013 [17].

Мультиимпульсная технология использует для анализа образца несколько генерируемых электрических импульсов с целью повышения точности измерения. Поскольку различные вещества, находящиеся в крови, отвечают с разной скоростью, для каждого из импульсов осуществляется измерение возвратного сигнала. Собранные результаты сверяются со специфическими базами данных, путем сложных математических расчетов анализируются, и «на выходе» получается более полная картина, нежели результат одиночного измерения, как имеет это место в традиционных глюкометрах.

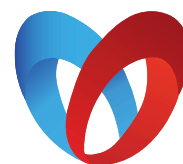
Глюкометр обладает большим экраном и оптимальными размерами, позволяющими легко держать его в руке и переносить [6].

Значимость контроля углеводного обмена у больных СД настолько высока, что выходит на первые позиции в ряду всех лечебных мероприятий и даже лекарственной терапии. Контроль гликемии – это не только профилактика осложнений и гипогликемических состояний, но и контроль за терапией, сохранение работоспособности, улучшение качества жизни больных СД. Поскольку точность показаний, простота и удобство применения при повседневном использовании имеют приоритетное значение, вполне обоснованным представляется использование новой мультиимпульсной системы для измерения уровня гликемии.



ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск, 2015.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Значимость результатов исследования ADVANCE для контроля сахарного диабета в России. *Сахарный диабет*, 2009, 2: 4-5.
- Майоров А.Ю. Комментарии к Руководству Международной Диабетической Федерации по контролю постприандиальной гликемии. *Сахарный диабет*, 2008, 2: 84-85.
- Зубкова С.Т. Гипогликемия как фактор риска сердечно-сосудистых нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Здоровье Украины*, 2012.
- Петров А.В. Самоконтроль гликемии при сахарном диабете – основные принципы планирования и обзор клинических рекомендаций. *Поликлиника*, 2014, 4.
- Подачина С.В. Обучение больных сахарным диабетом. Самоконтроль глюкозы крови. *Медицинский совет* 2013, 5.
- Климмонтов В.В., Мясина Н.Е. Вариативность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет*, 2014, (2): 76-82.
- Polonsky WH, Fisher L, Shikman CH, Hinnen DA, Parkin GC, Jelsovsky Z et al. Structured SMBG significantly reduces HbA1c levels in poorly-controlled, non-insulin treated type 2 Diabetes: Results from the STeP Study [NCT00674986]. *Diabetes Care*, 2011 February, 34: 262-267. doi:10.2337/dc10-1732.
- Welschen LMC, Bloemendaal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1510-7.
- Parkin CG, Hinnen DA, Tetrick DL. Effective use of structured self-management of blood glucose in type 2 diabetes: lessons from the STeP study. *Clin Diabetes*, 2011, 29(4): 131-8.
- Alleman S, Houriet C, Diem P, Stettler C. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(12): 2903-13.
- Peel E, Parry O, Douglas M, Lawton J. Blood glucose self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes: a qualitative study of patients' perspectives. *Br J Gen Pract*, 2004, 54(500): 183-8.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, 28(1): 88-136.
- Kleefstra N, Hortensius J, Logtenberg SJ, Slingerland RJ, Groenier KH, Houweling ST, Gans RO, van Ballegooie E, Bilo HJ. Self-monitoring of blood glucose in tablet-treated type 2 diabetic patients (ZODIAC). *Neth J Med*, 2010, 68(1): 311-6.
- Farmer A, Wade A, French DP, Goyder E, Kinmonth AL, Neil A. The DiGEM trial protocol – a randomised controlled trial to determine the effect on glycaemic control of different strategies of blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes [ISRCTN47464659]. *BMC Fam Pract*, 2005, 6: 25.
- Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. IDF guideline. 2009.
- Caswell M et al: Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 3: 1-7.
- Holman R, Paul S, Bethel M. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 15: 1577-1589.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*, 2007, 87, 4: 1409-1439.
- Листовка – вкладыш к тест-полоскам Contour Plus (Контур Плюс) РУ №ПЗН 2015/2584 от 28.04.2015.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

МОСКВА, ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» ДЕЛОВОЙ ЦЕНТР (ПЛ. ЕВРОПЫ, 2)

30–31 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА

www.scardio.ru



ХРОНИЧЕСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА

ОБЗОР

Хронические респираторные заболевания (ХРЗ), и в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представляют серьезную медико-социальную проблему во всем мире, отражая тенденции роста заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака. Курение табака – основной и единственный модифицируемый фактор риска развития ХРЗ, в т. ч. ХОБЛ. Современное понимание проблемы подсказывает, что ХОБЛ развивается у 50% потребителей табака, а не у 15%, как считалось ранее, и что заболевание может зародиться еще до рождения и в раннем детстве индивидуума, и понимание механизмов развития заболевания исключительно важно для своевременного предупреждения этих болезней. Профилактика ХРЗ, и в частности ХОБЛ, должна быть направлена на преодоление потребления табака с учетом всех остальных факторов риска развития этих болезней. Современные программы преодоления курения включают поведенческую консультативную поддержку в сочетании с фармакотерапией такими препаратами первой линии, как НЗТ или варениклин. Пациенты с ХОБЛ нуждаются в большей помощи, чем здоровые курильщики, а вмешательства по прекращению потребления табака – самая затратно-эффективная мера для сокращения темпов падения легочной функции и снижения заболеваемости и смертности от этой болезни.

Ключевые слова: хронические респираторные заболевания (ХРЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), курение, потребление табака, профилактика ХОБЛ, лечение табачной зависимости, НЗТ, варениклин.

M.G. GAMBARYAN, PhD in Medicine, National Research Center for Preventive Medicine, MoH RF
CHRONIC RESPIRATORY DISEASE AND TOBACCO CONSUMPTION. Review

Chronic respiratory diseases (CRD), and in particular chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pose a relevant healthcare and social problem globally, reflecting the upward trend in the morbidity and mortality from diseases related to tobacco consumption. Tobacco smoking is the main and only modifiable risk factor for the development of CRD including COPD. The current understanding of the problem suggests that COPD develops in 50% of tobacco users and not in 15% as previously thought; that the disease may have originated even before birth or in early childhood; that capturing the mechanisms of the disease development is essential for timely prevention. Prevention of CRD, particularly COPD, should be aimed at overcoming tobacco consumption and take into account all the other risk factors for these diseases. The current smoking cessation treatments involve behavior counselling in combination with first-line pharmacotherapies such as NCT or varenicline. Patients with COPD need greater support than healthy smokers, and interventions for cessation of tobacco consumption are the most cost-effective in reducing the rates of the lung function deterioration and decreasing morbidity and mortality from the disease.

Keywords: Chronic respiratory diseases (CRD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), smoking, tobacco consumption, prevention of COPD, treatment of tobacco dependence, NCT, varenicline.

Хронические респираторные заболевания (ХРЗ), и в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представляют серьезную медико-социальную проблему [1, 2]. ХОБЛ становится одной из ведущих причин растущего бремени болезни по прогнозам 2030 г., отражая тенденции роста заболеваемости и смертности от болезней, связанных с потреблением табака [3].

Сегодня ХРЗ занимают целых 5 позиций в первом десятке основных причин смерти в международной классификации смертности. ХОБЛ переместился с четвертого места в 1990 г. на третье в 2010 г., сразу после ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний; инфекции нижних дыхательных путей теперь на четвертом месте, рак легких – на пятом и туберкулез легких – на десятом [4].

В странах ЕС болезни органов дыхания занимают третью позицию среди причин смертности после болезней

системы кровообращения и злокачественных новообразований и насчитывают 41,2 смертей на 100 тыс. населения всех возрастов [5].

В структуре болезней органов дыхания хронические болезни нижних дыхательных путей, включая бронхиальную астму, хронические бронхиты, ХОБЛ и эмфизему, – самые распространенные причины смертности, пневмонии же занимают второе место [5].

В РФ, по данным ВОЗ, смертность от ХОБЛ среди мужчин составляет 40,9 случая на 100 тыс. человек в год, это один из самых высоких показателей Европейского региона [6].

ХРЗ, наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и диабетом, являются основными приоритетными направлениями Глобального плана ВОЗ по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний (НИЗ), на раннее выявление и профилактику которых должны быть ориентированы усилия системы здравоохранения [7].

КУРЕНИЕ ТАБАКА – ГЛАВНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ХРЗ

Курение табака – основной фактор риска развития хронических респираторных заболеваний, в т. ч. и ХОБЛ. Профилактика хронических респираторных заболеваний, и в частности ХОБЛ, – это в первую очередь работа, направленная на преодоление потребления табака и табачной зависимости, с учетом всех остальных факторов риска развития этих болезней и особенностей развития индивидуума.

Исследования показывают, что у большинства курящих развивается нарушение функции дыхания вследствие обструкции дыхательных путей [8, 9] и что ХОБЛ, соответствующая критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD) [10], в конечном итоге развивается у 50% потребителей табака, а не у 15, как считалось ранее [11].

Это означает, что при продолжительном курении шансы курильщика заработать ХОБЛ будут равняться 1:2, что должно использоваться как аргумент в профилактической работе с курильщиками [8].

С другой стороны, многочисленные исследования подтверждают тот факт, что хроническую обструктивную болезнь легких более нельзя относить к заболеваниям пожилого возраста. Заболевание может зародиться еще до рождения и в раннем детстве индивидуума, и понимание механизмов развития заболевания исключительно важно для своевременного предупреждения этих болезней. Поэтому профилактика хронических обструктивных болезней легких должна быть направлена на предупреждение активного и пассивного курения среди молодых людей, в частности женщин до и во время беременности, учитывая пренатальное воздействие табачного дыма на развитие легких плода [12].

Кроме табака, к другим факторам риска, способствующим развитию ХРЗ, и в частности ХОБЛ, относится ряд экзогенных факторов: загрязнение атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений вследствие горения биомасс, производственная пыль и химические вещества: испарения, раздражающие вещества, различные поллютанты. Эндогенные или конституциональные факторы, такие как генетическая предрасположенность, низкий вес при рождении и поврежденные легкие вследствие пренатального курения матери, частые инфекционные заболевания нижних дыхательных путей в детстве, дисбаланс в системе протеазы и ингибиторы протеаз, также могут привести к развитию ХОБЛ [12–15].

Табачный дым, который был и остается главной причиной и независимым фактором развития ХОБЛ и других респираторных заболеваний, способен также потенцировать риск внешних и внутренних факторов и даже реализовывать этот риск. Совокупное воздействие табачного дыма и токсических веществ из окружающей среды намного увеличивает тяжесть негативных последствий, курения или этих факторов по отдельности, и курению в этом тандеме принадлежит ведущая роль [12].

Например, у курильщиков, трудящихся в асбестовой промышленности, риск заболеть в 10–40 раз больше по сравнению с некурящими работниками и в 90 раз больше по сравнению с теми, кто не курит и не подвергается действию асбеста на производстве [16].

У жителей регионов со сложными климатогеографическими условиями и работающих в условиях вредных производств курение табака усугубляет вредное воздействие суровых климатических, экологических и производственных факторов на респираторное здоровье населения и способствует повышению у них риска развития хронических респираторных заболеваний [17–20].

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТАБАЧНОГО ДЫМА

Хроническая обструкция дыхательных путей, характерная для ХОБЛ, является следствием поражения мелких бронхов, с одной стороны, и деструкции паренхимы легких (эмфиземы) – с другой [10].

Компоненты табачного дыма способствуют развитию хронического воспаления, которое затрагивает все отделы дыхательных путей, легочную паренхиму и сосуды легких, со временем приводя к необратимым патологическим изменениям. Таким образом, табачный дым участвует во всех этапах формирования обструкции дыхательных путей и прогрессирования тяжелой патологии. Табачный дым способствует развитию окислительного стресса и дисбаланса ферментов протеазы и их ингибиторов в легочной ткани, тем самым способствуя дальнейшему усилению воспалительного процесса в легких и в конечном итоге характерным для ХОБЛ патоморфологическим изменениям [21].

Оксиданты – мощные активные химические вещества, содержащиеся в табачном дыме в крайне высоких концентрациях, вызывают воспаление в тканях дыхательных путей и паренхимы легких. Изменения, вызванные воспалительным процессом в тканях бронхов и легких, присутствуют у курильщиков даже с нормальной функцией внешнего дыхания [22].

Изучение биоптатов из центральных бронхов курильщиков показало, что хроническое воспаление в конечном итоге приводит к ремоделированию легочных структур и их деформации в результате чередующихся процессов повреждения и восстановления тканей [23]. Хроническое воспаление продолжает присутствовать у пациентов с ХОБЛ и после прекращения курения [24], воспалительные процессы и деформация дыхательных путей нарастают с тяжестью заболевания и персистируют несмотря на прекращение курения. Причина этого явления не до конца изучена. Отчасти это связано с процессом восстановления тканей дыхательных путей, поврежденных табачным дымом, отчасти с аутоиммунными процессами, поддерживающими воспаление дыхательных путей при ХОБЛ, даже после прекращения курения [25]. Предполагается, что происходит выработка аутоантител против антигенов, содержащихся в табаке, или эндогенных аутоантигенов, формирующихся в результате воспа-

лительного поражения и окислительных процессов в легких, вызванных курением [26].

В развитии хронических обструктивных болезней легких важная роль принадлежит нарушению равновесия в системе протеаз и их ингибиторов, проявляющемуся усилением протеолиза, с одной стороны, и дефицитом ингибиторов протеаз – с другой [27, 28]. При этом основная роль в возникновении ХОБЛ отводится недостаточности альфа-1-антитрипсина (А1АТ) – ингибитора фермента трипсина. Дефицит А1АТ является единственным признанным независимым фактором риска развития тяжелой ХОБЛ и быстрого снижения функции легких. Установлено, что состояние системы «протеазы – ингибиторы протеаз» обуславливается генетически. Курение ускоряет проявление наследственно обусловленного дисбаланса в системе «протеазы – ингибиторы протеаз», предопределяя клинические проявления гетерозиготных фенотипов, приводя, таким образом, к возникновению эмфиземы. Развитие ХОБЛ у курящих обусловлено способностью табачного дыма повышать протеазную активность, одновременно ослабляя функциональную активность антипротеазных ферментов [27], что в условиях генетической предрасположенности проявляется в ускоренном темпе даже при гетерозиготных, т. е. исходно не патологических, фенотипах [13–15].

Гиперреактивность бронхов считается независимым фактором риска быстрого снижения функции легких и развития ХОБЛ [12]. Несмотря на то что гиперреактивность бронхов – отличительная особенность бронхиальной астмы, она также присутствует при хронической обструктивной болезни легких [29, 30], часто предшествует развитию симптомов ХОБЛ в общей популяции, а в более выраженных формах – нарастающему снижению функции внешнего дыхания [31–33].

Предполагается, что бронхиальная гиперреактивность при ХОБЛ возникает как результат острого выброса медиаторов воспаления на фоне продолжительного воспалительного процесса, с одной стороны, и структурных изменений (таких как десквамация эпителия, метаплазия бокаловидных клеток, фиброз, утолщение гладкой мускулатуры, ангиогенез и изменения внеклеточного каркаса легких), возникающих в крупных и мелких дыхательных путях, – с другой [29, 34, 35]. Эти изменения ассоциируются с сокращением количества мелких бронхов, что обуславливает развитие хронической обструкции и обструктивной болезни легких [36].

Более того, гиперреактивность бронхов у младенцев в возрасте 1 мес. является фактором сниженной функции легких в детском возрасте [37–39].

Компоненты табачного дыма способствуют развитию повышенной реактивности бронхов через все описанные механизмы – аллергизации и выброса медиаторов воспаления на фоне структурных изменений в дыхательных путях [40].

У курящих с повышенной реактивностью бронхов снижение функции внешнего дыхания и развитие симптомов ХОБЛ происходит быстрее, чем у курящих без гиперреактивности. Исследования показывают, что куре-

ние – достоверный фактор риска развития гиперреактивности бронхов с доза-эффект-зависимостью, и тяжесть бронхиальной гиперреактивности нарастает с нарастанием интенсивности курения, выраженной в пачках-лет [41].

РАННИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРЗ. С ЧЕГО НАЧИНАЕТСЯ ПРОФИЛАКТИКА?

Устойчивость легочной ткани к развитию патологических изменений и болезней тесно связана с процессом развития легочной ткани во внутриутробном периоде, перинатальном и детском возрасте. Поэтому важно помнить, что корни хронической обструктивной болезни легких могут лежать в раннем детстве и даже во внутриутробном периоде развития индивидуума, что неоднократно обсуждалось в наших более ранних работах [13–15].

Среди факторов-маркеров риска развития ХОБЛ выделяются ряд конституциональных факторов, в частности наследственная предрасположенность, низкий вес при рождении, вследствие курения матери во время беременности, нарушения развития легочной ткани и исходно низкая функция внешнего дыхания в раннем возрасте, влияние различных факторов во внутриутробном периоде и в раннем детском возрасте [12–15, 42–44].

Показано, что факторы детского анамнеза: наличие бронхиальной астмы в детстве или астмы у матери или отца либо курение матери, а также респираторные инфекции в детском возрасте – таят такой же риск развития ХОБЛ, как и курение в течение взрослой жизни [43].

Для формирования функции внешнего дыхания большое значение имеет развитие легочной функции в детстве. С помощью когортных исследований показано, что показатели спирометрии в возрасте 4–6 лет могут повлиять на уровень стабилизации спирометрической кривой в возрасте 20–25 лет и, таким образом, на уровень начала физиологического снижения функции внешнего дыхания. Поэтому для профилактики нарастающего снижения легочной функции во взрослой жизни важна защита легочной ткани с раннего детского возраста, в частности посредством профилактики и прекращения курения у родителей. При этом доказано, что вредное воздействие потребления табака на развитие легочной ткани ребенка может осуществляться даже через поколения. Известны исследования, которые показывают, что курение бабушки увеличивает вероятность развития бронхиальной астмы у детей дочери, даже если сама дочь не курит [32]. Считается, что подобное эпигенетическое воздействие на плод реализуется через метилирование генов [45]. Профилактические вмешательства, конечно, необходимы, но их результаты могут проявиться только в очень долгосрочной перспективе. Наиболее важным и наиболее изученным фактором, влияющим на развитие плода, остается курение матери, которое при наличии атопии либо артериальной гипертензии у матери может привести к сниженной функции легких у младенца вскоре после рождения [46].

Не менее важной для нормального развития легких в раннем возрасте остается защита от вторичного табачного дыма. О вредном воздействии родительского курения на организм малыша, и в частности на его легочное здоровье, хорошо известно. Есть сведения, что пассивное курение, так же как и активное, приводит к повреждению легочной ткани, вызывает воспаление и окислительный стресс [47].

Выявлена связь между воздействием вторичного табачного дыма со сниженной функцией легких при рождении [46, 48] и во взрослой жизни, а также с развитием респираторной симптоматики [49, 50] и повышенным риском развития ХОБЛ [16, 51].

Таким образом, вторичный табачный дым, в частности вследствие родительского курения, может повлиять на развитие легочной ткани во внутриутробном периоде и после него и способствовать утрате легочной функции во взрослой жизни.

Итак, профилактика хронических респираторных заболеваний, и в частности ХОБЛ, должна быть направлена на защиту легочной ткани от воздействия табачного дыма с самых ранних стадий ее зарождения. Это подразумевает профилактику и прекращение потребления табака у женщин до и во время беременности и среди родителей родившегося малыша.

Учитывая, что риск развития хронических обструктивных болезней легких может быть заложен еще до рождения индивидуума, профилактика этих болезней должна, соответственно, начинаться еще до его появления на свет. Предупреждение и/или преодоление потребления табака (как активного, так и пассивного) у будущей матери – первый шаг к преодолению риска развития обструктивных болезней у ее будущего ребенка. Значит, профилактика ХРЗ у этих групп должна осуществляться и в возрасте младенчества, и далее в детском возрасте путем защиты от воздействия вторичного табачного дыма, т. е. от курения родителей, в т. ч. путем оказания им медицинской помощи в преодолении потребления табака.

ПРОФИЛАКТИКА ХРЗ И ПРЕОДОЛЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА

Будучи основным фактором риска развития хронических болезней бронхов и легких, потребление табака в то же время единственный предотвратимый и модифицируемый фактор. Отказ от курения – самый эффективный и единственный затратно-эффективный подход в лечении хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, отказ от курения ассоциирован с сокращением риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, нескольких видов рака и в конечном итоге с увеличением продолжительности жизни [52].

Сегодня все больше доказательств тому, что, несмотря на продолжительный воспалительный процесс, темпы развития ХОБЛ притормаживаются, когда пациенты с риском развития болезни прекращают курить [53]. Например, результаты проспективных когортных иссле-

дований показывают, что у лиц, продолжавших курить, наблюдается снижение функции легких намного резче, чем у лиц, прекративших курение [54, 55]. Исследование здоровья легких (Lung health study) – рандомизированное клиническое исследование, направленное на определение результатов отказа от курения, на показатели функции дыхания у лиц с асимптоматической обструкцией дыхательных путей на протяжении 5 лет и с последующим наблюдением в течение 14,5 года, показало, что в группе лиц, включенных в программу интенсивного вмешательства по преодолению курения, снижение функции внешнего дыхания (ОФВ1) было меньше по сравнению с участниками из группы стандартной терапии [56]. Более того, в долгосрочном наблюдении смертность от всех причин была достоверно ниже в группе вмешательства по сравнению с группой стандартной терапии [57].

Было показано, что повторные попытки бросить курить, даже с последующими рецидивами, могут предотвратить потерю функции легких, особенно у больных с легкой формой хронической обструктивной болезни легких [58], а продолжительное воздержание от потребления табака также способствует сокращению легочной симптоматики [59].

На более поздних стадиях ХОБЛ после отказа от курения утраченная функция легких не восстанавливается, но темпы ее дальнейшего падения могут приблизиться к темпам возрастного снижения [60]. Показано, что отказ от курения на ранних стадиях заболевания может улучшить прогноз заболевания [56, 60, 61] и что прекращение курения на ранних стадиях болезни более эффективно, чем на более поздних [62].

Доказано, что курильщики выражают большую готовность к отказу от курения, когда до их понимания доходит, что их респираторные симптомы вызваны курением и что у них высокий риск развития ХОБЛ [63]. Исследование, изучающее уровень отказа от курения среди курящих с ХОБЛ и курящих с нормальной функцией легких, показало, что за период наблюдения уровень отказа от курения среди курящих с ХОБЛ был достоверно выше, чем у курящих с нормальными показателями функции внешнего дыхания [64].

Поэтому раннее выявление лиц с риском развития ХОБЛ или с начальными проявлениями заболевания и проведение целенаправленных профилактических вмешательств, и в первую очередь по прекращению потребления табака, крайне важны для предупреждения этих болезней или предотвращения их дальнейшего развития.

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПО ПРЕОДОЛЕНИЮ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА И ЛЕЧЕНИЮ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Для разработки и реализации эффективных мер профилактики ХРЗ болезней необходима функционирующая система 1) выявления риска и/или ранних признаков хронических обструктивных болезней легких и 2) оказания медицинской помощи по преодолению потребления табака и лечению табачной зависимости.

Реализуемый с 01.06.2013 в России Федеральный закон №15-ФЗ «Об охране здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» возлагает определенные требования на систему здравоохранения в решении задач оказания медицинской помощи курящим в прекращении потребления табака. Согласно закону, лицам, потребляющим табак и обратившимся в медицинские организации, оказывается медицинская помощь, включая профилактику, диагностику и лечение табачной зависимости и последствий потребления табака, всеми медицинскими организациями в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Предполагается, что каждый лечащий врач должен принимать активное участие в оказании помощи курящим, обратившимся в лечебно-профилактическое учреждение, независимо от причины обращения, предоставлять краткое профилактическое консультирование, включающее рекомендации о прекращении потребления табака и необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана [65]. Медицинская помощь, направленная на прекращение потребления табака, включая диагностику, индивидуальное и групповое профилактическое консультирование, и лечение табачной зависимости осуществляются в кабинетах или отделениях медицинской профилактики и в кабинетах оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака, а также участковыми терапевтами и специалистами соответствующего профиля [66, 67].

Современные методы медицинской помощи по преодолению потребления табака и лечения табачной зависимости включают немедикаментозные методы поведенческого воздействия – краткое и углубленное мотивационное консультирование по прекращению потребления табака, консультативная помощь по телефону и медикаментозные методы лечения табачной зависимости: варениклин, никотинсодержащие препараты, цитизин, бупропион.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Краткое консультирование (стратегия краткого вмешательства)

На этапе участкового врача/врача общего профиля в первую очередь применяется профилактическое консультирование и информирование, т. н. «Краткий совет», или «Стратегия краткого вмешательства» – «5 С», длительностью не более 5 мин, включающее активное выявление и регистрацию факта потребления табака, совет отказаться от потребления табака, оценку готовности отказаться от потребления табака, содействие в отказе от потребления табака и назначение нового приема для лечения табачной зависимости.

Применение только краткого консультирования способно увеличить уровень 6–12-месячного воздержания от курения на 3 процентных пункта [68]. Метаанализы показывают, что вероятность отказа от курения у лиц, получивших краткое консультирование, в 1,7 раза выше по сравнению с теми, кто не получал совета по отказу от курения.

Выявление риска развития болезней или самих болезней, связанных с курением, у пациента способствует успеху: вероятность отказа у таких пациентов возрастает еще в 1,7 раза по сравнению с теми курильщиками, у кого патологии, связанной с курением, пока не выявлено. Раздача печатных информационных материалов или дальнейшее систематическое наблюдение при применении краткого консультирования могут достоверно увеличить вероятность отказа от курения еще в 1,4 раза [69]. Эффективность краткого консультирования как единственного вида вмешательства на уровень смертности изучалась в 20-летнем рандомизированно-контролируемом исследовании среди курильщиков-мужчин с повышенным риском кардиореспираторных болезней. Исследование показало, что в группе лиц, получивших краткий совет по отказу от курения, уровень общей смертности был на 7% ниже по сравнению с контрольной группой, уровень смертности от инфаркта миокарда был ниже на 13%, уровень смертности от рака легких – ниже на 11% [70].

Углубленное мотивационное консультирование

Так называются более интенсивные, чем «Краткий совет», поведенческие вмешательства с продолжительностью более 10 мин, включающие диагностику особенностей потребления табака, обсуждение с курильщиком этих особенностей, советы и поощрение любых намерений отказаться от потребления табака. Они направлены на повышение мотивации пациентов отказаться от потребления табака и укрепление их убежденности не курить, приобретение умений и навыков противостоять желанию закурить и эффективное применение фармакотерапии для прекращения потребления табака при необходимости [71, 72]. Углубленное мотивационное консультирование проводится индивидуально или в группах. Применение углубленного индивидуального консультирования у курильщиков, назначивших день отказа от курения и обратившихся за такой помощью, способно увеличить уровень 6–12-месячного воздержания от курения на 4 процентных пункта по сравнению с кратким консультированием [68]. При применении индивидуального мотивационного консультирования по сравнению с кратким консультированием вероятность отказа от курения выше в 1,4 раза [73], применение групповых занятий для преодоления табакокурения способно увеличить вероятность отказа от курения в 1,9 раза по сравнению с программами самопомощи [74]. По сравнению с индивидуальным консультированием превосходство групповых занятий по преодолению табакокурения не доказано [75]. Также недостаточно доказательств тому, что сочетание групповых занятий с поведенческим индивидуальным консультированием эффективно [75]. Но сочетание углубленного поведенческого консультирования с фармакотерапией табачной зависимости способствует увеличению эффективности последней [76].

Телефонное консультирование и автоматизированные текстовые сообщения

Телефонное консультирование (горячие линии) по преодолению потребления табака также относится к

поведенческим вмешательствам, консультативная поддержка при этом бывает активной и пассивной. При активной поддержке консультанты сами звонят пациенту для проведения консультирования по установленной схеме в ответ на заранее оставленный запрос пациента, а при пассивной поддержке телефонная консультация предоставляется по звонкам лиц, звонящих на номер горячей линии. У курильщиков, обратившихся за телефонным консультированием по поводу преодоления курения, активная телефонная поддержка способна увеличить уровень 6–12-месячного воздержания от табака на 3 процентных пункта (95% ДИ = 2–5) по сравнению только с пассивной телефонной поддержкой [77]. Исследования показывают, что эффективность телефонной поддержки зависит от должного подбора и подготовки персонала и применения протоколов с доказанной эффективностью [78]. Эффективность пассивной телефонной поддержки при соблюдении этих условий сравнима с эффективностью краткого консультирования и раздачи печатных материалов для самостоятельного преодоления потребления табака [68].

Автоматизированные текстовые сообщения содержат элементы углубленного поведенческого консультирования и нацелены на повышение мотивации, предоставление советов по преодолению тяги к курению и подбору поведенческих альтернатив при отказе от курения [79]. Важно, чтобы содержание автоматизированных текстовых сообщений имело доказанную эффективность. Среди курильщиков, желающих отказаться от курения, автоматизированные телефонные сообщения с антитабачным содержанием способны увеличить уровень 6–12-месячного воздержания от табака на 4 процентных пункта (95% ДИ = 3–5) по сравнению с сообщениями с универсальными советами по здоровому образу жизни [80].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

К медикаментам первой линии для лечения табачной зависимости относятся никотинсодержащие препараты, варениклин и бупропион, препараты, имеющие хорошо изученную доказательную базу [81–84].

Никотинзаместительная терапия

Препараты никотинзаместительной терапии (НЗТ) предназначены для замещения никотина в организме без потребления табака или других токсических веществ. В России сертифицированы следующие формы никотинсодержащих препаратов: 16- или 24-часовые трансдермальные пластыри, 2- или 4-мг жевательная резинка, 2-мг подъязычные таблетки и ротовой спрей. Препараты НЗТ в нашей стране допущены к свободной безрецептурной продаже.

Исследования показывают, что препараты НЗТ достоверно улучшают долгосрочные показатели успешного отказа от курения. Основные принципы никотинзаместительной терапии заключаются в том, что поступление никотина направлено на уменьшение симптомов абстиненции, проявляющихся вскоре после прекращения курения, а последовательное снижение поступления

никотина в организм облегчает полный постепенный отказ от него. Замедленная абсорбция никотина, содержащегося в препаратах, обуславливает его меньшую способность вызывать зависимость. Никотинсодержащие препараты не содержат токсичных компонентов табака. При использовании никотинзамещающих препаратов достигается более низкий уровень содержания никотина в крови по сравнению с таковыми при курении. Прекращение применения никотинзамещающих препаратов происходит постепенно (обычно в течение 2–6 нед.), после того как симптомы отмены значительно уменьшатся. В среднем курс лечения длится 10–12 нед.

Противопоказанием для назначения никотинсодержащих средств является гиперчувствительность к никотину или другим компонентам препарата. Пластыри с дозировкой никотина 10, 15 и 25 мг, жевательную резинку, подъязычные таблетки, спрей следует применять с особой осторожностью под контролем врача у пациентов, перенесших серьезное сердечно-сосудистое заболевание или госпитализированных по этому поводу в течение предыдущих 4 недель (в т. ч. инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмия, аортокоронарное шунтирование и ангиопластика), а также страдающих неконтролируемой артериальной гипертензией, а также с умеренным или выраженным нарушением функции печени, тяжелой почечной недостаточностью, обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, у больных неконтролируемым гипертиреозом или феохромоцитомой [85].

Возможные побочные эффекты могут быть связаны с передозировкой никотина (в случае использования большей дозы), с выраженным синдромом отмены (при недостаточно подобранной дозе лекарственного средства), а также могут наблюдаться кожные реакции (при использовании пластыря), болезненное ощущение во рту (жевательная резинка и подъязычные таблетки), нарушения сна (все формы), расстройство желудка (жевательная резинка и подъязычные таблетки), тошнота, рвота (все формы), боль в челюсти (жевательная резинка).

Никотинзаместительная терапия удваивает шансы курящих в успешном преодолении курения, а комбинирование лекарственных форм быстрого и медленного действия может увеличить их шансы от 2 до 3 раз по сравнению с теми, кто не получал лекарственной терапии. Комбинация разных форм никотинзаместительной терапии более эффективна, чем никотинзаместительная терапия в моноформе [82]. Шансы курильщиков отказаться от курения возрастают при применении никотинзаместительной терапии в сочетании с индивидуальным профилактическим консультированием [85].

Варениклин

Варениклин – частичный агонист и антагонист никотиновых рецепторов. Двойное действие варениклина заключается в следующем: связываясь с никотиновым рецептором и стимулируя частичную выработку допамина (40–60% от уровня, выделяемого при курении), варениклин снижает тягу к курению и смягчает синдром отмены. С другой стороны, блокируя никотиновые рецеп-

торы и предотвращая связывание с никотином при курении, варениклин снижает удовольствие от сигареты в процессе курения [86].

Варениклин предназначен для перорального применения. Прием препарата начинают за неделю до предполагаемой даты отказа от курения, либо пациент начинает прием препарата и прекращает курение в период с 8-го по 35-й день лечения препаратом. В течение первых 3 дней доза препарата составляет 0,5 мг 1 р/день, в течение последующих 4 дней – 0,5 мг 2 р/день. На 8-й день дозу увеличивают до 1 мг 2 р/день [86]. Поэтому для большей эффективности терапии рекомендуется курс лечения варениклином в течение 12 недель. [87] Варениклин хорошо переносится большинством пациентов [88] и не вызывает привыкания [89].

Исследования показывают, что варениклин может утроить шансы курильщика успешно отказаться от курения в течение года [90]. По данным некоторых исследований, эффективность лечения варениклином увеличивается в зависимости от длительности курса приема и может достигать 88% [87]. Также отмечается, что при лечении варениклином симптомы отмены менее выражены, чем при лечении никотинзаместительной терапией.

Варениклин более эффективен по сравнению с никотинзаместительной терапией в моноформе и бупропионом, но имеет одинаковую эффективность по сравнению с комбинацией форм никотинзаместительной терапии [90]. Для большей эффективности необходима дополнительная психологическая поддержка пациентов. Варениклин особо эффективен для лечения пациентов с ХОБЛ [91].

Бупропион

Гидрохлорид бупропиона – это атипичный антидепрессант, который оказывает воздействие на допаминовые и норадреналиновые пути в головном мозге, что объясняет его действия как антагониста никотина. У курильщиков 15 и более сигарет в день бупропион увеличивает уровень 6–12-месячного продолжительного воздержания от табака на 7 процентных пунктов (95% ДИ = 6–9) по сравнению с плацебо [92]. Исследования показывают, что эффективность бупропиона сравнима с эффективностью НЗТ. Бупропион не лицензирован и не зарегистрирован в России в качестве препарата для лечения табачной зависимости.

Цитизин

Цитизин – частичный агонист с высокой связывающей способностью к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам [93]. Это первый фармакологический препарат, когда-либо зарегистрированный как средство для лечения табачной зависимости. Препарат был популярен в странах Восточной Европы и в России более чем 40 лет. В Польше и в России препарат имеет безрецептурный статус.

У курильщиков 15 и более сигарет в день цитизин увеличивает уровень 6–12-месячного продолжительного воздержания от табака на 6 процентных пунктов (95% ДИ = 4–9) по сравнению с плацебо [93]. По эффективности препарат уступает НЗТ и варениклину, по данным иссле-

дований, около 90% курильщиков, принимавших цитизин, продолжают курить через 8 недель терапии [94]. Однако бесспорным преимуществом цитизина является то, что он самый доступный из всех существующих средств фармакотерапии табачной зависимости.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПРЕКРАЩЕНИЮ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Как показано в обсуждаемом выше исследовании здоровья легких (Lung Health Study), в котором участвовали 5 587 пациентов с легкой стадией ХОБЛ, по прошествии 5 лет со дня вступления в исследование в группе интенсивного вмешательства по преодолению курения 21,7% участников прекратили курение против 5,4% участников группы стандартного лечения [56]. Результаты этого исследования показали, что при повторных вмешательствах по прекращению курения в течение 5 лет уровень отказа от курения достигал 37%. По прошествии 14,5 года у прекративших курение показатели внешнего дыхания и показатели выживаемости были лучше по сравнению с пациентами, не бросившими курить [57].

Результаты метаанализов указывают на эффективность психосоциальных вмешательств в сочетании с фармакотерапией по сравнению с отсутствием лечения от табачной зависимости у пациентов с ХОБЛ: вероятность отказа от курения при 5-летнем наблюдении была в 4 раза выше в группе пациентов с ХОБЛ, получивших психосоциальную поддержку в сочетании с НЗТ, по сравнению с контрольной группой (ОР = 4,19; 95% ДИ 3,41–5,15) [90].

Известны результаты исследований, доказывающих, что варениклин увеличивает уровень отказа от курения среди длительных пользователей НЗТ по сравнению с плацебо [95]. В 27-центровом многонациональном двойном слепом исследовании, где 504 курящих пациента с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести (постбронхидиалатационный ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%; ОФВ1 % от должного ≥ 50%) были отобраны случайным образом для получения варениклина (n = 250) или плацебо (n = 254) на протяжении 3 месяцев с последующим наблюдением в течение 40 нед. без лечения, было показано, что уровень продолжительного воздержания с 9-й по 52-ю нед. был достоверно выше у пациентов, получивших варениклин, по сравнению с группой плацебо (18,6 против 5,6%) (ОШ 4,04, 95% ДИ 2,13–7,67; p < 0,0001) [95]. В целом варениклин продемонстрировал большую эффективность в лечении табакокурения у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, чем в группе плацебо, и безопасность, соответствующую таковой у пациентов, наблюдаемых в предыдущих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прекращение потребления табака – самая эффективная мера для предотвращения развития ХРЗ, и в частности ХОБЛ, а также для увеличения выживаемости и сни-

жения смертности от этих болезней. Поэтому прекращение курения и профилактика воздействия табачного дыма должны стать приоритетными задачами в деле профилактики и лечения ХОБЛ. Основные направления профилактики ХОБЛ – защита легких от табачного дыма с перинатального и младенческого возраста и профилактика и прекращение потребления табака. Оптимальные программы по преодолению курения включают адекватную консультативную поддержку в сочетании с фармако-

терапией такими препаратами первой линии, как НЗТ (в комбинации двух препаратов) или варениклин, в течение 3 месяцев. При срыве необходимо предложить повторное лечение. Пациенты с ХОБЛ нуждаются в большей помощи, чем здоровые курильщики, и вмешательства по прекращению потребления табака – самая затратно-эффективная мера для сокращения темпов падения легочной функции и снижения заболеваемости и смертности от этой болезни.



ЛИТЕРАТУРА

- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*, 2007, 370: 765-773.
- Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part 1. The Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Initiative. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2008, 12: 703-708.
- Lopez AD, Mathers CD. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002–2030. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 2006, 100: 481-99.
- Lopez-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*, 2016, 21: 14-23. doi: 10.1111/resp.12660.
- Causes of death statistics, Data from September 2012 http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Causes_of_death_statistics.
- Global Health Observatory (GHO), http://www.who.int/gho/countries/rus/country_profiles/en/index.html.
- 2013–2020, Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, WHO, <http://www.who.int/global-coordination-mechanism/publications/global-action-plan-ncds-eng.pdf>.
- Marsh S, Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Smoking and COPD: what really are the risks? *Eur. Respir. J.*, 2006, 28: 883-886.
- Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*, 2006, 367: 1216-1219.
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD), пересмотр 2014 г.
- Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, Larsson LG, Andersson S, Sandström T, Larsson K. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.*, 2003, 97: 115-122.
- Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2015, 385: 899-909.
- Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Дидковский Н.А., Оганов Р.Г. Факторы риска развития хронических обструктивных болезней легких: управление риском, связанным с курением табака. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*, 2003, 1: 30-36.
- Ghambarian MH, Kalinina AM, Feenstra T, Zwanikken P. COPD: can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy. *Preventive Medicine*, 2004, 39: 337-343.
- Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинина А.М., Деев А.Д. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость. *Пульмонология*, 2006, 3: 72-76.
- Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ. Health Perspect.*, 2005, 4: 7-15.
- Сюрин С.А., Никанов А.Н., Рочева И.И., Панычев Д.В. Роль курения в развитии бронхолегочной патологии у рабочих никелевого производства. *Медицина труда и промышленная экология*, 2007, 4: 44-46.
- Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А., Деев А.Д., Дидковский Н.А. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в разных климатогеографических регионах России. *Пульмонология*, 2014, 3: 55-61.
- Гамбарян М.Г. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в ряде регионов российской Арктики с развитым промышленным производством. *Обзор. Профилактическая медицина*, 2014, 17(6): 71-78.
- Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А., Смирнова М.И., Деев А.Д. Изучение эпидемиологических особенностей хронических респираторных заболеваний в зависимости от региона проживания в России. *Профилактическая медицина*, 2015, 18(1): 14-20.
- Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-anti-protease imbalance, and inflammation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2011, 6: 413-421. doi:10.2147/COPD.S10770.
- Saetta M. Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160: 17-20.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrareso A, Drigo R, Potena A, Ciaccia A, Fabbri LM. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147: 301-306.
- Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman H, van der Mark TW, Koeter G, Timens W. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax*, 2000, 55: 12-18.
- Agusti A, Macnee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax*, 2003, 58: 832-834.
- Cosio MG. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2004, 24: 3-5.
- Senn O, Russi EW, Imboden M, Probst-Hensch NM. α 1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *European Respiratory Journal* Nov, 2005, 26(5): 909-917. DOI: 10.1183/09031936.05.00021605.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012 Feb 1, 185(3): 246-59.
- van den Berge M, Vonk JM, Gosman M, et al. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J*, 2012, 40: 1098-105.
- Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER et al. and the The Lung Health Study Research Group. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 145: 301-10.
- Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA, and the Lung Health Study Research Group. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153: 1802-11.
- Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest*, 2005, 127: 1232-41.
- Marcon A, Cerveri I, Wjst M et al. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 104-10.e1-4.
- Van Den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HAM, et al. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC(20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 1546-50.
- van den Berge M, Kerstjens HAM, Meijer RJ, et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 1127-32.
- Hardaker KM, Downie SR, Kermode JA, Berend N, King GG, Salome CM. Ventilation heterogeneity is associated with airway responsiveness in asthma but not COPD. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 189: 106-11.
- Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 37-42.
- Bisgaard H, Jensen SM, Bonnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185: 1183-89.
- Wilson NM, Lamprill JR, Mak JC, Clarke JR, Bush A, Silverman M. Symptoms, lung function, and beta2-adrenoceptor polymorphisms in a birth cohort followed for 10 years. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 38: 75-81.
- Reiss A, Wigg B, Verburg L. Morphologic determinants of airway responsiveness in chronic smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996 Nov, 154(5): 1444-1449.
- Juusela M, Pallasaho P, Rönmark E, Sarna S, Sovijärvi A, Lundbäck B. Dose-dependent association of smoking and bronchial hyperresponsiveness. *European Respiratory Journal*, 2013 Dec, 42(6): 1503-1512. DOI: 10.1183/09031936.00073712.
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. and the Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy

- statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;182: 693-718.
43. Svanes C, Sunyer J, Plana E et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2010, 65: 14-20.
 44. Beyer D, Mitfessel H, Gillissen A. Maternal smoking promotes chronic obstructive lung disease in the off spring as adults. *Eur J Med Res*, 2009, 14(suppl 4): 27-31.
 45. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 462-67.
 46. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet*, 1996, 348: 1060-64.
 47. Doruk S, Ozyurt H, Inonu H, Erkokmaz U, Saylan O, Seyfikli Z. Oxidative status in the lungs associated with tobacco smoke exposure. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49: 2007-12.
 48. Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J*, 1997, 10: 1774-79.
 49. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P and the European Community Respiratory Health Survey. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community. Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet*, 2001, 358: 2103-09.
 50. Simoni M, Baldacci S, Puntoni R et al. Respiratory symptoms/diseases and environmental tobacco smoke (ETS) in never smoker Italian women. *Respir Med*, 2007, 101: 531-38.
 51. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*, 2007, 370: 751-57.
 52. Taylor DH Jr, Hasselblad V, Henley SJ, Thun MJ, Sloan FA. Benefits of smoking cessation for longevity. *Am J Public Health*, 2002, 92: 990-996.
 53. van Schayck CP, Kaper J. Smoking and COPD: will they ever vanish into smoke? (Editorial). *Primary Care Respir J*, 2006, 15: 81-83.
 54. Xu X, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146: 1345-1348.
 55. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM, Donner CF, Saetta M. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158: 1277-1285.
 56. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV 1. The Lung Health Study. *JAMA*, 1994, 272: 1497-1505.
 57. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 233-239.
 58. Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, Wise RA, Lindgren PG, Greene PG, Nides MA. Effect of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998, 51: 1317-1326.
 59. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Med*, 1999, 106: 406-410.
 60. Fletcher C, Peto R, Tinker C. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*, 1977, 1: 1645-1648.
 61. Xu X, Dockery DW, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146: 1345-1348.
 62. Wagena EJ, Knipschild P, Huibers MJH, Wouters EFM, van Schayck CP. The efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people who are at risk for or have chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Int. Med.*, 2005, 165: 2286-2292.
 63. Zielinszky J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest*, 2001, 119: 731-736.
 64. Stratelis G, Mölstad S, Jakobsson P, Zetterström O. The impact of repeated spirometry and smoking cessation advice on smokers with mild COPD. *Scandinavian J. Primary Health Care*, 2006, 24: 133-139.
 65. Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. www.consultant.ru.
 66. Приказ Минздрава России от 30.09.2015 № 683н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях». (Зарегистрировано в Минюсте России 24.11.2015 № 39822) Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. www.consultant.ru.
 67. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. №543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению». с изменениями и дополнениями от: 23 июня, 30 сентября 2015 г. Специализированный правовой сайт КонсультантПлюс. www.consultant.ru.
 68. West R, Raw M, McNeill A et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction*, 2015, 110: 1388-1403.
 69. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 4.
 70. Rose G, Colwell L. Randomised controlled trial of anti-smoking advice: final (20 year) results. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1992, 46: 75-77.
 71. Michie S, Hyder N, Walia A, West R. Development of a taxonomy of behaviour change techniques used in individual behaviour support for smoking cessation. *Addict Behav*, 2011, 36: 315-9.
 72. West R, Evans A, Michie S. Behavior change techniques used in group-based behavioral support by the English stop smoking services and preliminary assessment of association with short-term quit outcomes. *Nicotine Tob Res*, 2011, 13: 1316-20.
 73. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation (Review). *The Cochrane Library*, 2008, Issue 4.
 74. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation (Review). *The Cochrane Library*, 2009, Issue 2.
 75. Ramos et al. Effectiveness of intensive group and individual interventions for smoking cessation in primary health care settings: a randomized trial. *BMC Public Health*, 2010.
 76. Stead LF, Lancaster T. Behavioural interventions as adjuncts to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD009670.
 77. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: 8CD002850.
 78. Gilbert H, Sutton S. Evaluating the effectiveness of proactive telephone counselling for smoking cessation in a randomized controlled trial. *Addiction*, 2006, 101: 590-8.
 79. Michie S, Free C, West R. Characterising the 'Txt2Stop' smoking cessation text messaging intervention in terms of behaviour change techniques. *J Smoking Cessation*, 2012, 7: 55-60.
 80. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Borland R, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD006611.
 81. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
 82. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD000146.
 83. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 1: CD000031.
 84. Khai Tran, Keiko Asakawa et al. Pharmacologic-based Strategies for Smoking Cessation: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442619/>.
 85. Инструкция по медицинскому применению препарата Чампикс®, одобрена Росздравнадзором от 18.06.2009 с изменениями от 03.04.2013, 02.08.2013 и 05.03.2014.
 86. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. *Medicina Thoracalis*, 2009 February, LXII.1: 1-9.
 87. Gonzales D, Rennard SI et al. Varenicline, an α 4 β 2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2006, 296(1): 47-55. doi:10.1001/jama.296.1.47.
 88. Rollema H, Coe J, Chambers L et al. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of α 4 β 2 nACh receptors for smoking cessation. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28: 316-325.
 89. Cahill K et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis (Review). *The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library*, 2013, 5: 2.
 90. Tønnesen PH. Smoking cessation and COPD. *European Respiratory Review*, 2013 Mar, 22(127): 37-43. DOI: 10.1183/09059180.00007212.
 91. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 1CD000031.
 92. Cahill K, Stead L, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. CD006103. doi: 10.1002/14651858. CD006103.pub6.
 93. Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubalva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation in medium-dependent workers. *Journal of Smoking Cessation*, 2008, 3(1): 57-62.
 94. Bader P, McDonald PW, Selby P. An Algorithm for Tailoring Pharmacotherapy for Smoking Cessation: Results from a Delphi Panel of International Experts. *Tob. Control*, 2008, 13. Doi:10.1136/tc.2008.025635.
 95. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest*, 2011, 139: 591-599.

УНИКАЛЬНОЕ ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЧАМПИКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ¹⁻⁴

ЧАСТИЧНЫЙ АГОНИСТ

Чампикс® связывается с никотиновым рецептором допаминового нейрона и способствует частичной выработке дофамина (40–60%)³

Первое действие

В интервалах между курением Чампикс® уменьшает желание курить и ослабляет «симптомы отмены», связанные с недостатком никотина



АНТАГОНИСТ

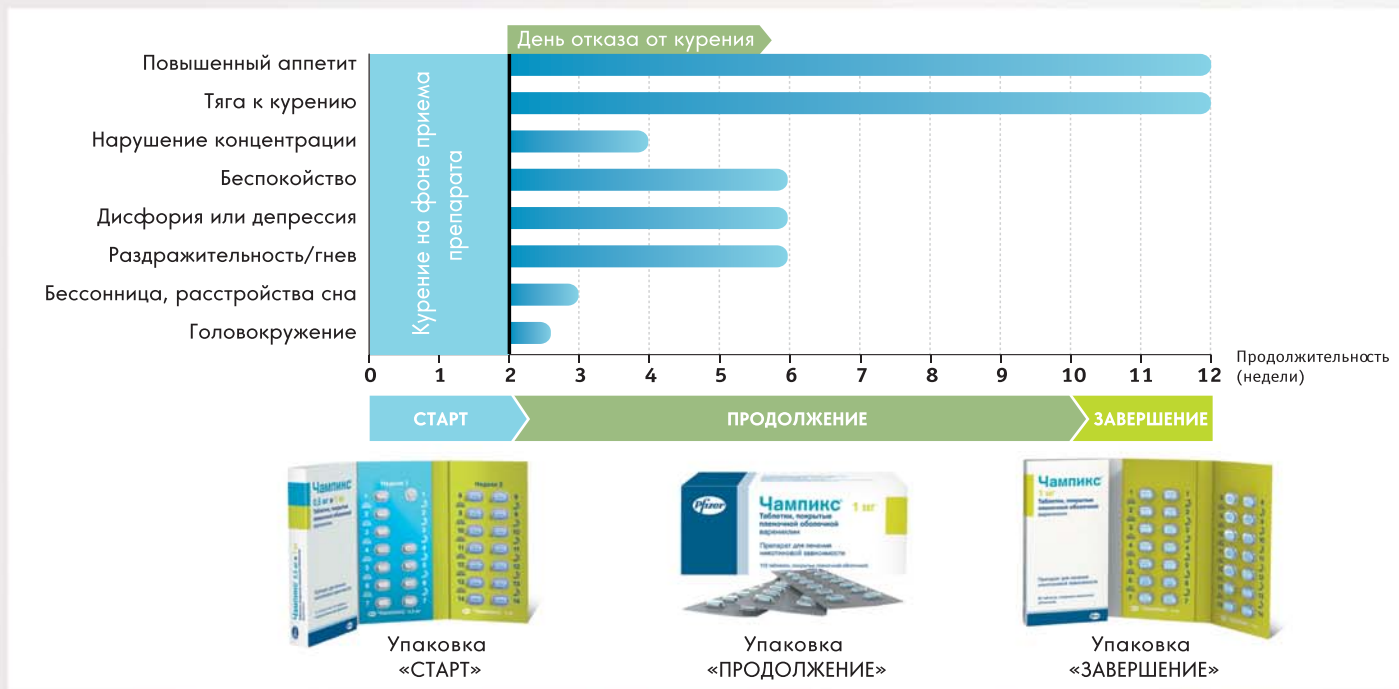
Чампикс® блокирует никотиновый рецептор и тем самым предотвращает связывание с никотином при курении

Второе действие:

Чампикс® снижает удовольствие в процессе курения и разрушает ассоциативную связь курения с удовольствием

КУРС 12 НЕДЕЛЬ ДЛЯ НАДЕЖНОГО РЕЗУЛЬТАТА^{1,5}

«Симптомы отмены» никотина – основная причина неудачных попыток отказа от курения^{6,7}. Некоторые распространенные «симптомы отмены» никотина могут продолжаться до 10 недель после отказа от курения, поэтому очень важно завершить полный 12-недельный курс Чампикс®, даже если человеку удалось бросить курить раньше^{1,6,7}.



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЧАМПИКС®

Торговое название: Чампикс®. Международное непатентованное название: варениклин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: никотиновая зависимость у взрослых. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. Способ применения и дозы: вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1–3 день – 0,5 мг один раз в сутки, 4–7 дни – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг два

раза в сутки. Побочные эффекты: у пациентов, получавших варениклин в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после начального титрования, чаще всего встречалась тошнота (28,6%). Она в большинстве случаев появлялась в начале лечения, была легко или умеренно выраженной и редко требовала прекращения терапии. Особые указания: отмена Чампикс® после завершения лечения у 3% пациентов сопровождалась повышением раздражительности, тягой к курению, депрессией и/или бессонницей. Пациентов следует предупредить о таких осложнениях и обсудить возможность снижения дозы. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Более подробную информацию см. в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015 г.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015. 2. Gonzales D. et al. Varenicline, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist vs sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. JAMA. 2006; 296: 47–55. 3. Rollemo H. et al. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of $\alpha 4 \beta 2$ nACh receptors for smoking cessation. TRENDS in Pharmacological Sciences. 2007; Vol. 28 #7: 316–325. 4. Coe JW. et al. Varenicline: an $\alpha 4 \beta 2$ Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation. J. Med. Chem. 2005; 48: 3474–3477. 5. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII. 1. February 2009: 1–9. 6. Jarvis MJ. Why people smoke. BMJ. 2004; 328: 277–279. 7. West R., Shiffman S. Fast Facts: Smoking Cessation: 2nd ed. Health Press, June 2007:36. 8. Thomas KH et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 350 h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 9. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29–31, 2009; Orlando, FL, USA. 10. Tashkin D.P. et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591–9.

ЛИПОСАКЦИЯ

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВЫРАЖЕННОГО ОЖИРЕНИЯ

Проведена оценка эффективности применения различных видов липосакции как вспомогательного метода контурной пластики у пациентов с выраженным ожирением. Установлено, что при преобладании подкожной жировой клетчатки над висцеральной применение липосакции в сочетании с бариатрическими вмешательствами является эффективным средством достижения удовлетворительных косметических результатов.

Ключевые слова: липосакция, ожирение, жировая клетчатка, контурная пластика.

E.V. SHIKHIRMAN, PhD in medicine, K.V. PUCHKOV, MD, Prof.
LIPOSUCTION IN A COMPLEX THERAPY OF MASSIVE OBESITY

Evaluation of effectiveness of application of various types of liposuction as an accessory method of contour plastic correction in patients with massive obesity was performed. It was established that if the subcutaneous fatty cellular tissue prevails over the visceral one, use of liposuction in combination with bariatric interventions is an effective method to achieve satisfactory cosmetic results.

Keywords: liposuction, obesity, fatty cellular tissue, contour correction.

Совершенствование способов липосакции позволило уменьшить общую травматизацию и кровопотерю при одновременном удалении необходимого объема жировой ткани, что не только обеспечивает ровный профиль кожи в области операции, но и сокращает сроки послеоперационной реабилитации [1, 4]. Нами была разработана методика, основанная на тщательном выборе способа липосакции для конкретного пациента, с одновременным применением нескольких видов липосакции для разных участков тела. При значительных объемах подкожной жировой клетчатки предпочтение отдавалось тумесцентной и ультразвуковой липосакции.

Показаниями к дополнению хирургического лечения ожирения липосакцией мы считали выраженное преобладание объема подкожно-жировой клетчатки над объемом висцеральной, установленное по данным ультразвукового метода исследования. Сочетание бариатрической операции и липосакции позволяет уменьшить объем последней и улучшить как хирургические, так и эстетические результаты [2, 3].

Стандартный метод является наиболее травматичным среди других видов липосакции, поскольку подразумевает наибольшее повреждение мягких подкожных тканей с соответствующей кровопотерей. Объем удаляемого жира здесь ограничен и, на наш взгляд, не должен превышать одного-трех литров. Этот метод липосакции был применен нами только у 11 (15,3%) пациентов при удалении небольшого объема жировой клетчатки не более чем в двух анатомических зонах.

При выполнении стандартной липосакции нами выполнялись небольшие (до 0,5 см) разрезы, через которые в подкожное пространство вводилась канюля с несколькими отверстиями на конце. Диаметр канюли зависел от объема и локализации удаляемого жира.

Наименьшим травмирующим воздействием обладают канюли диаметром не более 0,3 см.

В большинстве случаев нами использовались прямые канюли, в отдельных случаях – изогнутые. Второй конец канюли присоединялся к вакуумному аппарату для создания отрицательного давления, которое и обеспечивало удаление жира. Веерообразное внедрение канюли с поступательными движениями обеспечивали механическое разрушение жировой ткани и ее вакуумную аспирацию.

У 18 (25%) пациентов была выполнена влажная липосакция, при которой в зоны удаления жировой клетчатки предварительно вводился раствор местного анестетика с целью разжижения жировой ткани.

При необходимости удаления больших объемов жира в 34 (47,2%) случаях нами была выполнена тумесцентная липосакция, при которой зоны операции инфильтрировались раствором Кляйна. Содержание лидокаина и адреналина в растворе различалось в зависимости от предполагаемого объема операции. Для равномерного и глубокого распределения в тканях раствор вводился под большим давлением. Благодаря действию компонентов раствора происходило значительное сужение кровеносных сосудов, включая капилляры, а также набухание адипоцитов, что через 30–40 мин существенно облегчало аспирацию жира. Применение раствора Кляйна и тонких канюль позволяло максимально снизить травматизацию во время операции и удалить большие объемы жира.

В 22 (30,5%) случаях мы использовали ультразвуковую липосакцию. После инфильтрации тканей титановый зонд, подключенный к трансдуктору, вводился в подкожно-жировую клетчатку через маленький кожный прокол, после чего зонд медленно и непрерывно продвигался в жировой клетчатке. Для достижения полного растворения

жира нами использовались повторяющиеся поступательные-возвратные движения зонда. Длительность процедуры и количество энергии, необходимой для растворения жира, зависело от планируемого уменьшения объема и типа липодистрофии.

Для предотвращения нежелательных последствий процедуры в виде нагревания участков кожи применялась обильная инфльтрация мягких тканей тумесцентным раствором с безостановочным движением ультразвукового зонда, при котором ультразвуковое воздействие не могло фокусироваться в одном месте жировой клетчатки дольше двух-трех секунд.

При ультразвуковой липосакции вследствие отсутствия визуального контроля области операции, перерастянутой жидкостью и эмульгатом, приходилось прибегать к предоперационной маркировке с точной разметкой зон воздействия. Эмульгированный жир удалялся тонкими канюлями (до 2–3 мм) при отрицательном давлении 0,4–0,5 бар. Низкое давление позволяло избежать дополнительной травматизации кожи и повреждения сосудов и нервов.

Всего при различных видах липосакции у пациента одновременно аспирировалось от 1 500 до 9 700 мл подкожной жировой клетчатки. В 74 случаях липосакция была выполнена на передней брюшной стенке, в 12 – на бедрах и ягодицах и в 9 – на спине.

В раннем послеоперационном периоде большинство больных наблюдалось в палатах интенсивной терапии, время наблюдения колебалось от двух до шести часов в зависимости от объема операции, возраста больного и наличия сопутствующих заболеваний. В 24 (33,3%) случаях при значительных объемах удаленной клетчатки была проведена инфузионно-трансфузионная терапия с введением во время операции реополиглюкина, физиологического раствора, раствора Рингера и 5%-ного раствора глюкозы.

Послеоперационный период в среднем составил три койко-дня. Дальнейшее местное лечение и наблюдение проводилось в амбулаторных условиях. У 8 (11,1%) паци-

ентов послеоперационный период осложнился развитием серомы. Это осложнение было отмечено после липосакции большого объема жира, сопровождавшейся дермолипэктомией. Лечение проводилось в амбулаторных условиях. В одном случае дважды потребовалась пункция полости и удаление содержащейся в ней жидкости под ультразвуковым контролем.

У 7 (9,7%) пациентов в послеоперационном периоде наблюдалась сухость кожи; в одном случае потребовалась повторная операция – дермолипэктомия с абдоминопластикой. В остальных случаях лечение удалось завершить консервативными мероприятиями. Дважды в течение месяца двум пациентам выполнялась липосакция среднего объема, т. к. после первой операции косметический результат их не удовлетворил.

Таким образом, при преобладании подкожной жировой клетчатки над висцеральной одномоментное применение нескольких видов липосакции для различных участков тела в сочетании с бариатрическими вмешательствами является эффективным средством быстрого достижения удовлетворительных косметических результатов. При значительных объемах подкожной жировой клетчатки предпочтение должно отдаваться тумесцентной и ультразвуковой липосакции.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пухов А.Г., Медведев А.А., Вырупаев С.В. Мегалипосакция как способ лечения ожирения. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*, 2004, 3/4: 84–85.
2. Сидоренков Д.А., Суламанидзе Г.М., Миланов Н.О. Применение методов механической липосакции для удаления избытков подкожной жировой клетчатки. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*, 2005, 4:35–41.
3. Omrani M. Ultrasonic liposuction versus surgical lipectomy. *Aesthetic Plast Surg*, 2003, 27(2): 143–5.
4. Tanyi M, Kanyári Z, Juhász B, Damjanovich L. Surgical treatment of morbid obesity. *Chirurgia (Bucur)*, 2007, 102(2): 131–41.

ДЕПРЕССИЯ ПОВЫШАЕТ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Депрессия, перенесенная в зрелом возрасте, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин, пишет WebMD. Результаты исследования, представленные на конференции Северо-Американского общества по менопаузе, подтвердили наличие некоторой зависимости между депрессией и проблемами с сердцем, однако не помогли установить причинно-следственную связь между ними. Авторы работы включили в исследование 1 084 женщины (средний возраст 55 лет), обратившиеся в медицинский центр для прохождения маммограммы в 2004 г. Участницы исследования заполнили ряд опросников об эмоциональном состоянии. Затем в течение 10 лет ученые собирали данные об их состоянии здоровья и факторах риска развития ССЗ.

На момент начала исследования 1 030 участниц не имели заболеваний сердечно-сосудистой системы. 18% из них положительно ответили на вопросы о депрессивном состоянии. Авторы отметили, что у 9% женщин, жаловавшихся на угнетенное эмоциональное состояние, в течение 10 последующих лет были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания. Среди контрольной группы данный показатель составил 2%.

Ученые подчеркивают, что депрессия была единственным значимым фактором развития ССЗ у женщин моложе 65 лет. Авторы работы пока не смогли получить однозначные данные о том, почему именно депрессия повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний.



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВРОЖДЕННОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

Одним из самых часто встречающихся осложнений раннего неонатального периода у новорожденных с задержкой роста плода является врожденная инфекция. Расширение диагностических возможностей путем внедрения молекулярно-генетического исследования у данного контингента пациентов будет способствовать разработке эффективных методов профилактики и своевременного лечения.

Цель исследования. Определение полиморфизма генов цитокинов у беременных с задержкой роста плода и их новорожденных с последующей реализацией врожденной инфекции.

Материал и методы. Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфных локусов генов цитокинов у 196 пар «мать – новорожденный».

Результаты исследования. У беременных с задержкой роста плода к факторам риска развития внутриутробной инфекции относятся хронические заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит и цистит) и самопроизвольные выкидыши в анамнезе, многоводие во время данной беременности. Наличие генотипа А/А полиморфизма гена IL10: -592 А > С у новорожденного ассоциируется с повышением вероятности внутриутробной инфекции при задержке роста и хронической гипоксии плода в антенатальном периоде ($p = 0,031$, $OR = 18,9$ (1,7–215,2)).

Заключение. Результаты исследования позволяют использовать у беременных с задержкой роста плода клинические предикторы для выявления группы высокого риска реализации внутриутробной инфекции с последующим проведением генетического скрининга среди их новорожденных.

Ключевые слова: задержка роста плода, полиморфизм генов цитокинов, врожденная инфекция.

LOMOVA N.A., GANICHKINA M.B., KHACHATURYAN A.A., MANTROVA D.A., KAN N.E., DONNIKOV A.E., TYUTYUNNIK V.L.

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of Russia, Moscow

MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF CONGENITAL INFECTION IN FETAL GROWTH RESTRICTION PREGNANCY.

Congenital infection is one of most frequent complications of early neonatal period in newborns with fetal growth restriction. The use of molecular genetic testing in this group of patients may promote the development of new methods of prophylaxis and treatment.

Objective. To detect cytokines genes polymorphisms in pregnant women and newborns with fetal growth restriction and congenital infection.

Materials and methods. The investigation of distribution of alleles and genotypes of cytokines genes polymorphic loci in 196 pairs «mother-newborn».

Results. Congenital infection risk factors in pregnant women with fetal growth restriction are: chronic urinary tract diseases (chronic pyelonephritis and chronic cystitis), history of spontaneous abortion and hydramnios in current pregnancy. The presence of A/A IL10 gene polymorphism: -592 A > C in a newborn is associated with increased risk of congenital infection in pregnancies complicated by fetal growth restriction and chronic fetal hypoxia ($p = 0,031$, $OR = 18.9$ (1.7–215.2)).

Conclusion: Results of the study suggest the use of clinical predictors for revealing the group of fetal growth restriction patients with high risk of congenital infection and subsequent genetic screening of newborns in this group of patients.

Keywords: fetal growth restriction, cytokines genes polymorphisms, congenital infection.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) – актуальная проблема современного акушерства, занимающая одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Наряду с инфекционными причинами и врожденными аномалиями развития плода, ЗРП вносит весомый вклад в перинатальную смертность. ЗРП оказывает влияние не только на внутриутробное состояние плода, но и на последующее развитие ребенка и во многом определяет уровень его здоровья на протяжении жизни [1, 2].

Исследование генов, контролирующей активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, – одна из важных задач в раскрытии патогенетических

звеньев инициации и течения врожденной инфекции. Цитокины определяют функциональную кооперацию клеток при реализации реакции воспаления; при этом кооперация клеток может быть как позитивная, так и негативная. По данным литературы, аллель А полиморфизма гена IL10: 592 С > А ассоциирована с повышенным уровнем спонтанной и стимулированной продукции IL10 мононуклеарами крови, что приводит к снижению интенсивности воспалительной реакции и переключению Th1 > Th2-ответа [3]. Ряд авторов указывает на взаимосвязь повышенной частоты аллеля IL10-592 А с тяжестью сепсиса, развитием полиорганной недостаточности и высокой вероятностью летального исхода [3, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение полиморфизма генов цитокинов у беременных с ЗРП и их новорожденных с последующей реализацией у них врожденной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обследование 196 пар «мать – новорожденный», выполненное в ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Плацентарная недостаточность (ПН), установленная по данным клинического обследования, результатам функциональных методов исследования (нарушение фетоплацентарного кровотока и/или кровотока в венозном протоке и/или усиление кровотока в среднемозговой артерии по данным доплерометрии, ЗРП по данным УЗИ).

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Многоплодная беременность, тяжелая экстрагенитальная патология, пороки развития плода.

Все пациентки были разделены на две группы. В I группу были включены 86 пациенток с ПН, во II – 110 пациенток без ПН. Был проведен стандартный набор обследований и молекулярно-генетическое исследование цельной и пуповинной крови матери и новорожденного. Получено письменное информированное согласие на включение в научное исследование. После родоразрешения, в зависимости от исхода беременности, пациентки I и II групп были разделены на подгруппы. В подгруппы 1А (n = 50, ВУИ с ПН) и 2А (n = 36, внутриутробная инфекция (ВУИ) без ПН) вошли пациентки с ВУИ у новорожденных, развившейся в раннем неонатальном периоде и подтвержденной при клинико-лабораторном обследовании. В подгруппы 1Б (n = 36, ПН без ВУИ) и 2Б (n = 74, без ПН и без ВУИ) – без реализации ВУИ у новорожденного. К легкой форме ВУИ относили гнойный конъюнктивит, везикулопустулез, к тяжелой – пневмонию, сепсис.

На сегодняшний день принято выделять такие факторы риска развития ЗРП и ВУИ, как возраст и вредные привычки матери, повреждающее воздействие физических или химических факторов на ранних сроках гестационного периода, наличие очагов латентной инфекции, экстрагенитальная патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложнения беременности

Выполнено определение следующих полиморфных локусов генов цитокинов у матерей и их новорожденных детей: CD14-260 (-159) C > T, IL6 174 C > G, ESR1 Pvull -397

T > C, IL8-251 A > T, ESR1 XbaI, TGFB -509 C > T, IL10 -592 A/C, TLR9 -1486 T > C, IL1A -889 C > T, VEGFA -2578 A-C, IL1B-31 T > C, VEGFA -634 G-C, IL1R1390 T > C (Ser130Ser) [11100 msp1], VEGFA 936 C > T, IL1B 3953 (3954) C > T, IL1R1 -15858 C > T [Pst1 1970], TNF -308 G > A, TNF -238 G > A, IL4 -590 C > T, IL4 -33 C > T, IL4R 1902 A > G (Gln576Arg), IL6R1510 (1073) A > C (Asp358Ala) (обозначение в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI)). Определение замен одиночных нуклеотидов проводили модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes), используя оригинальные олигонуклеотиды. Полимеразную цепную реакцию и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, – одна из важных задач в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения врожденной инфекции

Статистическая обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере при помощи программного пакета «SPSS Statistics 17.0 for Windows». Для определения статистической значимости различий применялись точный двухсторонний критерий Фишера и U-тест Манна – Уитни для несвязанных совокупностей. Отношение шансов (OR) приведено с 95%-ным доверительным интервалом (CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На сегодняшний день принято выделять такие факторы риска развития ЗРП и ВУИ, как возраст (до 17 и старше 35 лет) и вредные привычки матери (курение, алкоголь, наркотики), повреждающее воздействие физических или химических факторов на ранних сроках гестационного периода, наличие очагов латентной инфекции, экстрагенитальная патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложнения беременности [5, 6, 8–12].

У пациенток основной группы имело место достоверное увеличение частоты хронического пиелонефрита (20,0%) (p < 0,05) и хронического цистита (26,0%) (p < 0,05). В структуре гинекологической заболеваемости было отмечено достоверное увеличение в I группе хронического эндометрита (18,0%) и бесплодия (16%) (p < 0,05). Анализ исходной инфекционно-воспалительной заболеваемости с определением спектра возможных возбудителей показал, что в группе I достоверно чаще встречался хронический вирус простого герпеса I и II типов (40,0%) (p < 0,05).

Был проведен анализ акушерского анамнеза. В основной группе достоверно чаще встречались самопроизвольные выкидыши (18,0%) (p < 0,05).

В структуре экстрагенитальной патологии у пациенток 1Б-подгруппы достоверно чаще отмечались заболевания ЛОР-органов, в то время как у пациенток с ПН и реализацией ВУИ чаще выявлялись хронический пиелонефрит, цистит ($p < 0,05$) и аутоиммунный тиреоидит ($p > 0,05$).

В подгруппах 1А и 1Б достоверно чаще встречался хронический эндометрит (23,0 и 13,9%) ($p < 0,05$).

Поскольку большинство пациенток, включенных в исследование, были повторнородящими, у нас была возможность провести анализ акушерского анамнеза. В подгруппе 1А достоверно чаще встречались самопроизвольные выкидыши (19,2%) и бесплодие (26,9%) ($p < 0,05$); в подгруппе 1Б – интранатальная гибель плода (8,3%), прерывание беременности до 12 недель (33,3%) ($p < 0,05$).

Ранняя диагностика ПН очень важна для прогнозирования риска развития таких серьезных осложнений для новорожденного, как ретинопатия новорожденных и внутрижелудочковые кровотечения

При анализе акушерских и перинатальных исходов доказано, что в ходе настоящей беременности в I триместре у пациенток основной группы (I группы) установлено наличие достоверно более частых осложнений: угрозы прерывания беременности (76,0%), ретрохориальной гематомы (по данным УЗИ) (12,0%) ($p < 0,05$). Во II триместре у пациенток I группы отмечалась угроза прерывания беременности (78,5%) и анемия беременных (38,0%) ($p < 0,05$). Из особенностей течения III триместра беременности следует отметить преобладание в I группе анемии беременных – 36,0%, бессимптомной бактериурии в 6,0% случаев, патологии околоплодных вод в виде многоводия (16,3%) ($p < 0,05$), неспецифического вульвовагинита (20,0%) ($p < 0,05$). В 10% случаев у пациенток I группы отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод.

В I группе 68,0% пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, из них по экстренным показаниям 38,0% ($p < 0,05$). Более чем в половине случаев операция была выполнена в связи с ухудшением состояния плода и нарастанием тяжести хронической гипоксии плода. В I группе средний гестационный срок, на котором пациентка была родоразрешена, составил 35 недель, тогда как во II группе (контрольной) – 39 недель.

Послеродовой период у пациенток I группы в 16% случаев протекал с осложнениями: в 4,0% диагностировали эндометрит, в 12,0% – субинволюцию матки ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ акушерских исходов в двух подгруппах (подгруппа 1А – пациентки с ПН и реализацией ВУИ у новорожденных, 1Б – ПН без ВУИ) показал, что обострение инфекции имелось при ПН с дальнейшей реализацией ВУИ у новорожденных и без такового. Это подтверждает воспалительный характер развития ПН. В то же время только у пациенток I подгруппы (ВУИ) отмечались такие проявления, как неспецифический вульвовагинит и многоводие, которые, по-видимому, являются факторами риска ВУИ в большей степени, чем ПН. По данным F. Moscuzza et al. [7], ПН, осложняющая беременность, напрямую влияет на

прогноз для новорожденного. Во время беременности ПН может служить критерием для ранней диагностики хронической гипоксии плода и подробного мониторинга течения беременности. Ранняя диагностика ПН очень важна для прогнозирования риска развития таких серьезных осложнений для новорожденного, как ретинопатия новорожденных и внутрижелудочковые кровотечения.

В подгруппе 1А 61,5% пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, из них по экстренным показаниям 38,5% ($p < 0,05$). Более чем в половине случаев операция выполнялась в связи с ухудшением состояния плода и нарастанием тяжести хронической гипоксии плода. В подгруппе 1Б 75% пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения, из них по экстренным показаниям 37,5% ($p < 0,05$). При этом у 12,5% пациенток подгруппы 1Б отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод ($p < 0,05$). В подгруппе 1А средний гестационный срок, при котором пациентка была родоразрешена, составил 33,6 недели, в подгруппе 1Б – 36,4 недели, тогда как в группе контроля – 39,3 недели.

Послеродовой период у пациенток подгруппы 1А в 23,1% случаев протекал с осложнениями: диагностировали эндометрит (7,7%) и субинволюцию матки (15,4%) ($p < 0,05$).

У детей подгруппы 1А достоверно чаще диагностировалась асфиксия (53,2 и 33,3%) и неонатальная желтуха (23,0 и 8,3%) ($p < 0,05$).

ПН и ВУИ достоверно чаще встречались при хроническом пиелонефрите (24,2%), хроническом цистите (30,6%) ($p < 0,05$), самопроизвольных выкидышах (19,2%) и бесплодии (26,9%) ($p < 0,05$) в анамнезе, неспецифическом вульвовагините (23,0%) и многоводии (19,4%) ($p < 0,05$) во время данной беременности. Полученные нами результаты позволяют выделить такие факторы риска для диагностики ПН и ВУИ, как хронический пиелонефрит, хронический цистит, самопроизвольные выкидыши и бесплодие в анамнезе, неспецифический вульвовагинит и многоводие во время беременности.

В дальнейшем был проведен молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов генов цитокинов и ряда их рецепторов среди исследуемых пар «мать – новорожденный».

Полученные нами результаты позволяют выделить такие факторы риска для диагностики ПН и ВУИ, как хронический пиелонефрит, хронический цистит, самопроизвольные выкидыши и бесплодие в анамнезе, неспецифический вульвовагинит и многоводие во время беременности

В нашем исследовании у матерей с генотипом А/А уровень IL10 в сыворотке крови не отличался от такового при наличии аллеля С в генотипе.

При исследовании пуповинной крови наличие генотипа IL10: 592 А/А у ребенка ассоциировалось с ЗРП (85,7% против 32,6% при других генотипах, OR = 12,4 (1,7–89,9), $p = 0,007$). Соответственно, чаще наблюдалась хрониче-

ская гипоксия плода (71,4% против 17,6%, OR = 11,7 (2,5–55,8), $p = 0,003$). Влияния материнского генотипа на возникновение данной патологии выявлено не было. Ряд авторов, исследовавших уровни IL10 в пуповинной крови, указывают на достоверно более низкий уровень данного противовоспалительного цитокина в кровотоке новорожденных с ЗРП [13, 15]. Учитывая предрасположенность носителей генотипа IL10: 592 A/A к снижению воспалительного ответа, ожидалось повышение вероятности ВУИ при наличии данного генотипа у ребенка. Указанная тенденция действительно наблюдалась (28,6% против 10,4%), но не достигала статистической значимости ($p = 0,173$). Учитывая приведенные выше данные о связи генотипа A/A с ПН, была проанализирована ассоциация ВУИ, ПН и генотипа IL10: 592 A/A у ребенка.

Влияние генотипа A/A с ВУИ прослеживалось у детей, рожденных у матерей с ПН, тогда как при отсутствии ПН частота ВУИ оставалась низкой при всех генотипах (рис.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Факторами риска развития ВУИ при ЗРП являются: наличие хронического пиелонефрита (24,2%, OR = 6,4 (2,0–20,2), $p = 0,001$), хронического цистита (30,6%, OR = 3,5 (1,0–11,8), $p = 0,04$) и самопроизвольных выкидышей в анамнезе (19,2%, OR = 7,7 (2,2–27,3), $p = 0,0003$), многоводие (19,4%, OR = 4,7 (1,2–18,1), $p = 0,02$) во время данной беременности.

Рисунок. Частота ВУИ у детей, рожденных от матерей групп I и II, в зависимости от задержки роста плода и генотипа IL10: 592 A/A



Наличие генотипа A/A полиморфизма гена IL10: -592 A > C у ребенка ассоциируется с повышением вероятности ВУИ при задержке развития плода и хронической гипоксии во время беременности (OR = 18,9 (1,7–215,2), $p = 0,031$).

Результаты исследования позволяют использовать у беременных с ЗРП клинические предикторы для выявления группы высокого риска реализации ВУИ с последующим проведением генетического скрининга среди их новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

- Maziad AA, Schaa K, Bell EF, Dagle JM, Cooper M, Marazita ML, Murray JC. Role of Polymorphic Variants as Genetic Modulators of Infection in Neonatal Sepsis. *Pediatr Res*, 2010, 68(4): 323-329.
- Курганова Е.В., Голованова О.В., Шевченко А.В. Клинико-иммунологические особенности сепсиса и полиморфизм генов TNFα и IL-10 у больных с гнойно-хирургической патологией. *Цитокины и воспаление*, 2007, 6(2): 40-45. / Kurganova E.V., Golovanova O.V., Shevchenko A.V. Clinical and immunological features of sepsis and TNFα and IL-10 gene polymorphisms in patients with surgical infection. *Cytokiny i vospalenie*, 2007, 6(2): 40-45.
- Chauhan M, McGuire W. Interleukin-6 (–174C) polymorphism and the risk of sepsis in very-lowbirth-weight infants: meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93: 427-429.
- Schuurhof A, Janssen R, Groot H, Hodemaekers HM, Klerk A, Kimpen J, Bont L. Local interleukin-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with post-bronchiolitis wheeze Abstract. *Respiratory Research*, 2011, 12: 121.
- Тютюнник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции (патогенез, диагностика, профилактика, лечение). Автореф дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2002. / Tyutyunnik V.L. Chronic placental insufficiency in pregnancies complicated by bacterial and viral infections (pathogenesis, diagnostics, prophylaxis, treatment). PhD thesis abstract, Moscow, 2002.
- Hui L, Challis D. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008, 22(1): 139-158.
- Moscuzza F, Belcarì F, Nardini V, Bartoli A, Domenici C, Cuttano A, Ghirri P, Boldrini A. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(5): 319-323.
- Зубков В.В., Рюмина И.И., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных при плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*, 2012, 3: 65-70. / Zubkov V.V., Ryumina I.I., Mikhailova O.I., Tyutyunnik V.L. The frequency of infectious and inflammatory diseases in newborns with placental insufficiency. *Akush. i Gin.*, 2012, 3: 65-70.
- Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Рудакова Е.Б., Долгих Т.И., Шакина И.А. Врачебная тактика при внутриутробных инфекциях. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2011, 8: 42-47. / Tirskaia Yu.I., Belkova T.N., Rudakova E.B., Dolgikh T.I., Shakina I.A. Management of congenital infections. *Epidemiology and infectious diseases. Actual questions*, 2011, 8: 42-47.
- Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2012, 162 (1): 24-27.
- Sacco G, Carmagnola D, Abati S, Luglio PF, Ottolenghi L, Villa A, Maida C, Campus G. Periodontal disease and preterm birth relationship: a review of the literature. *Minerva Stomatol*, 2008, 57(5): 233-246, 246-250.
- Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Zodzika J, Donders GG. Preventable maternal risk factors and association of genital infection with fetal growth restriction. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 70(4): 291-298.
- Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, Ehrenkranz RA, Boggess K, Leviton A. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. *Pediatrics*, 2009, 124(3): 450-458.
- Amu S, Hahn-Zoric M, Malik A, Ashraf R, Zaman S, Kjellmer I, Hagberg H, Padyukov L, Hanson LA. Cytokines in the placenta of Pakistani newborns with and without intrauterine growth retardation. *Pediatr Res*, 2006, 59(2): 254-258.
- Neta G, von Ehrenstein OS, Goldman LR, Lum K, Sundaram R, Andrews W, Zhang J. Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age and preterm birth. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(8): 859-867.

XIII

www.veinconference.paininfo.ru

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



Вейновские
Чтения

13-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А. М. Вейна

9–11 февраля
2017